



**EVALUACIÓN DE LA TÉCNICA COMBINADA
TOMOGRAFÍA POR EMISIÓN DE
POSITRONES/TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA
EN EL ESTUDIO CLÍNICO DE PACIENTES CON
LINFOMA NO HODGKIN Y LINFOMA HODGKIN**

**Trabajo de investigación que presenta Dolores
Hernández-Maraver para optar al grado de
Doctor en Medicina y Cirugía.**

Directores de Tesis:

Fernando Hernández-Navarro

Nieves Gómez-León

Madrid, Julio de 2008

Este proyecto de investigación ha sido financiado con un Proyecto del Fondo de Investigación Sanitaria (FIS) N° 03/0449 IP Nieves Gómez León del cual he sido coinvestigadora, y ha dado lugar a las siguientes publicaciones:

- **Hernández-Maraver D**, Hernández-Navarro F, Gómez-León N, Coya J, Rodríguez-Vigil B, Madero R, Pinilla I, Martín-Curto LM. Positron emission tomography/Computed tomography: diagnostic accuracy in lymphoma. Br J Haematol. 2006 Nov; 135(3): 293-302. Indicios de calidad: a) base de datos de indexación JCR 2007, b) índice de impacto 4.498, c) número de citas recibidas 8.
- Rodríguez-Vigil B, Gómez-León N, Pinilla I, **Hernández D**, Coya J, Martín-Curto L. PET/CT imaging of Hodgkin disease and non-Hodgkin lymphoma. Curr Prob Diagn Imag 2006; 35:151-163.
- Rodríguez-Vigil B, Gómez-León N, Pinilla I, **Hernández-Maraver D**, Coya J, Martín-Curto L, Madero R. PET/CT in Lymphoma: Prospective Study of Enhanced Full-dose PET/CT versus Unenhanced Low-dose PET/CT. J Nucl Med. 2006 Oct;47(10):1643-8. Indicios de calidad: a) base de datos de indexación JCR 2007, b) índice de impacto 5.915 c) número de citas recibidas 8.
- Gómez-León N, Pinilla I. Rodríguez-Vigil B, **Hernández D**, Reza M, Madero R. Integrated PET/CT scanner in oncology applications: a radiologic perspective. Radiología 2007 Jan-Feb; 49 (1): 29-36.

Principales presentaciones a congresos internacionales y nacionales:

- Radiological Society of North America. 91st Scientific Assembly and Annual meeting. Nov 27-Dec 2, 2005. Chicago. PET/CT imaging of Hodgkin Disease and Non Hodgkin Lymphoma. B Rodríguez-Vigil, I. Pinilla, **D. Hernández**, N. Gómez León. Certificado de Mérito. Radiology 2005 suppl; 238:805.
- XXVIII Congreso Nacional de la SERAM. 6-29 de mayo de 2006. Zaragoza. Utilidad de la PET/TC en la evaluación del linfoma. B Rodríguez-Vigil, B. Marín, J Gómez, I. Pinilla, **D. Hernández**, J. Coya, L. Martín-Curto, N. Gómez León. Certificado de Mérito. Radiología 2006 Suppl; 48: 413
- 11th Congress of the European Hematology Association. June 15-18, 2006. Ámsterdam. PET/CT diagnostic accuracy in lymphoma. **D. Hernández-Maraver**, B. Rodríguez, J. Coya, R. De Paz, I. Pinilla, M. Coronado, M. Canales, MJ. Sanjurjo, LM. Martín-Curto, N. Gomez-León, F. Hernández-Navarro.
- Radiological Society of North America. 92nd Scientific Assembly and Annual meeting. Nov 26-Dec 1, 2006. Chicago. PET/CT in lymphoma: prospective study of full-dose enhanced PET/CT versus low-dose unenhanced PET/CT. E Fernández-Canabal, B Rodríguez-Vigil, I. Pinilla, J. Coya, **D. Hernández**, N Gómez León.
- XXIX Congreso Nacional de la SERAM. 23-26 de mayo de 2008. Sevilla. Limitaciones de la ¹⁸FDG-PET/TC en oncología: falsos positivos y negativos. A. Díez Tascón, I. Pinilla Fernández, **D. Hernández- Maraver**, J. Coya Viña, B. Rodríguez-Vigil Junco, N. Gómez León. Radiología 2008 Suppl; 50: 440.

- Radiological Society of North America. 92nd Scientific Assembly and Annual meeting. . Nov 30-Dec 5, 2008 Chicago. Comparison between Computed Tomography (CT), Positron Emission Tomography (PET), and Low-Dose PET/CT (LD-PET/CT) for Initial Staging in Patients with Lymphoma I Pinilla Fernandez, N Gomez Leon, L Del Campo Del Val, **D. Hernandez Maraver**, R Jover Diez; B Rodriguez-Vigil (Aceptada para exposición oral).

A los pacientes, que cada día me convierten en médico

AGRADECIMIENTOS

Uno tiende a creer que los objetivos y las ilusiones se alcanzan por mérito y esfuerzo propio. Sin embargo, yo no puedo olvidar que he tenido los mejores maestros, empezando por los propios pacientes que me han enseñado a aceptar, sufrir y celebrar. En definitiva, a vivir.

A Ana de la Rúa y a José Martínez que me han hecho disfrutar de la medicina y el trabajo diario y me han enseñado que el más valioso tesoro es ser buena persona.

Al equipo médico de Seattle y Houston de los que aprendí que hay que ser valiente y generosa en la profesión.

A Fernando Hernández-Navarro, valiente y generoso en la vida.

A Nieves Gómez-León, Inma Pinilla y Beatriz Rodríguez, por su ánimo y ayuda constante. A Charo Madero que con paciencia me ha ayudado una y otra vez.

Al Servicio de Medicina Nuclear por su acogida en mi primera residencia.

A mis amigos, los que se han hecho médicos conmigo, y los que se han hecho adultos conmigo, y me acompañan en la vida.

A mis compañeros de trabajo, médicos, residentes, enfermeras y psicólogos, con los que paso las mejores horas aún en los peores momentos.

A Charo porque ni ésta ni muchas otras tesis llegarían a leerse sin ella (y por alegrarme cada día).

Al otro José, que me ayudó a recuperar mi vida.

A mis hermanos y a mis padres.

Al amor de mi vida. A Bucy y a Tora

INDICE

Página

▪ Introducción-----	8
○ Justificación	
○ Antecedentes y estado actual del tema	
▪ Hipótesis de trabajo y objetivos-----	42
▪ Material y métodos-----	45
○ Pacientes	
○ Protocolo de imagen PET/TC	
○ Definición del patrón oro	
○ Análisis de los datos	
○ Protocolos de tratamiento	
○ Método estadístico	
▪ Resultados-----	55
○ Características de los pacientes	
○ Precisión de la PET/TC en la estadificación basal	
○ Impacto clínico de la PET/TC	
○ FDG-PET y PET/TC en la detección de infiltración de MO	
○ FDG-PET y PET/TC en los distintos subtipos histológicos	
○ Seguimiento de los pacientes	
▪ Discusión-----	79
○ Estadificación con TC	
○ Estadificación con FDG-PET	
○ Estadificación con PET/TC	
▪ Conclusiones-----	101
▪ Bibliografía-----	102

INTRODUCCIÓN

JUSTIFICACIÓN

Diariamente tratamos de ofrecer el mejor tratamiento a nuestros pacientes diagnosticados de enfermedades tumorales con elevada mortalidad, evitando en lo posible efectos secundarios que deriven de las distintas terapias. En la era de la biología molecular y los perfiles génicos de expresión, una correcta estadificación al diagnóstico constituye aún el pilar básico en el diseño del tratamiento de los pacientes con linfoma no Hodgkin y linfoma Hodgkin. A los hematólogos nos corresponde la difícil tarea de integrar los hallazgos clínicos, analíticos e histológicos con la información cada vez más precisa de las técnicas de imagen, hecho del que dependerá en buena parte el pronóstico y la supervivencia de nuestros pacientes. Durante décadas, la Tomografía Computarizada (TC) ha constituido la técnica de imagen de elección en el estudio de los pacientes con linfoma por su precisión anatómica y su disponibilidad en la mayoría de los centros. No obstante, son de sobra conocidas sus limitaciones en la detección de infiltración extranodal y su incapacidad para detectar enfermedad residual o viable después del tratamiento. La cualidad de las células tumorales de utilizar la glicolisis como ruta metabólica aún en presencia de oxígeno, proporciona por primera vez la capacidad de captar imágenes funcionales del tumor antes, durante y después del tratamiento a través de la Tomografía por Emisión de Positrones (PET) con fluoro-18-deoxiglucosa. La mayoría de los estudios hasta el momento, han desvelado una interesante técnica enormemente sensible en la detección de actividad tumoral, aún extranodal, pero también de actividad inflamatoria benigna y de difícil localización por la ausencia de coordenadas anatómicas. Son los radiólogos y médicos nucleares los que han explorado las cualidades

técnicas y diagnósticas de estas técnicas en la práctica totalidad de estudios llevados a cabo. Sin embargo, nos parece oportuno que el hematólogo se implique en la evaluación de la precisión diagnóstica de las distintas técnicas en la búsqueda de la mejor herramienta de imagen para el diagnóstico de los pacientes. La técnica combinada PET/TC ofrece la posibilidad de combinar, en una sola exploración, la información anatómica y funcional del linfoma, disminuyendo el tiempo de exploración y la radiación administrada en la misma al utilizar la TC como método de corrección de la atenuación de la PET. Su uso se ha extendido en la práctica clínica a pesar de la falta de estudios prospectivos que confirmen su superioridad respecto a las otras técnicas convencionales. Solamente disponiendo de datos precisos sobre su utilidad en los distintos tipos de linfomas y en las distintas fases de estudio de los mismos contribuiremos la mejora en el diagnóstico y tratamiento de nuestros pacientes mediante técnicas no invasivas.

ANTECEDENTES Y ESTADO ACTUAL DEL TEMA

LINFOMAS:

El Linfoma de Hodgkin (LH) y los Linfomas no Hodgkin (LNH) son patologías clonales caracterizadas por la proliferación de células que se originan en los tejidos linfoides, es decir, linfocitos y sus precursores y derivados. El LH y los LNH constituyen menos del 8% de todos los tumores en frecuencia¹. Sin embargo la incidencia ha aumentado a expensas de los LNH, en todos los grupos de edad, un 5-10% anual, por razones no conocidas, siendo la incidencia actual 12-15 casos por cada 100.000 individuos en Estados Unidos y Europa². Este incremento es incluso mayor en la población anciana donde la inmunosupresión observada después de los 60 años podría ser un factor contribuyente. La propagación de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y de otros virus tales como el virus de Epstein-Barr (EBV), virus de la hepatitis C (HCV), virus de leucemia / linfoma de células T humano (HTLV-1) y virus 8 del herpes humano (HHV8) son otros factores que parecen contribuir al aumento en la incidencia³. Afortunadamente, con las terapias actuales, los linfomas son potencialmente curables aún en estadios avanzados o en recidiva.

Clasificación de los linfomas: importancia de la biología de la célula tumoral y de las bases moleculares en la oncogénesis.

El primer sistema de clasificación de los linfomas surge en 1956⁴ (clasificación de Rappaport). Entre las múltiples clasificaciones que la suceden, la de Kiel⁵ y la Working Formulation⁶ fueron las más utilizadas en la práctica clínica en Estados Unidos y Europa. Estas clasificaciones se basaban en la morfología celular y su repercusión en el pronóstico. En 1994 el “*International Lymphoma Study Group*” propuso la clasificación REAL (Revised European-American

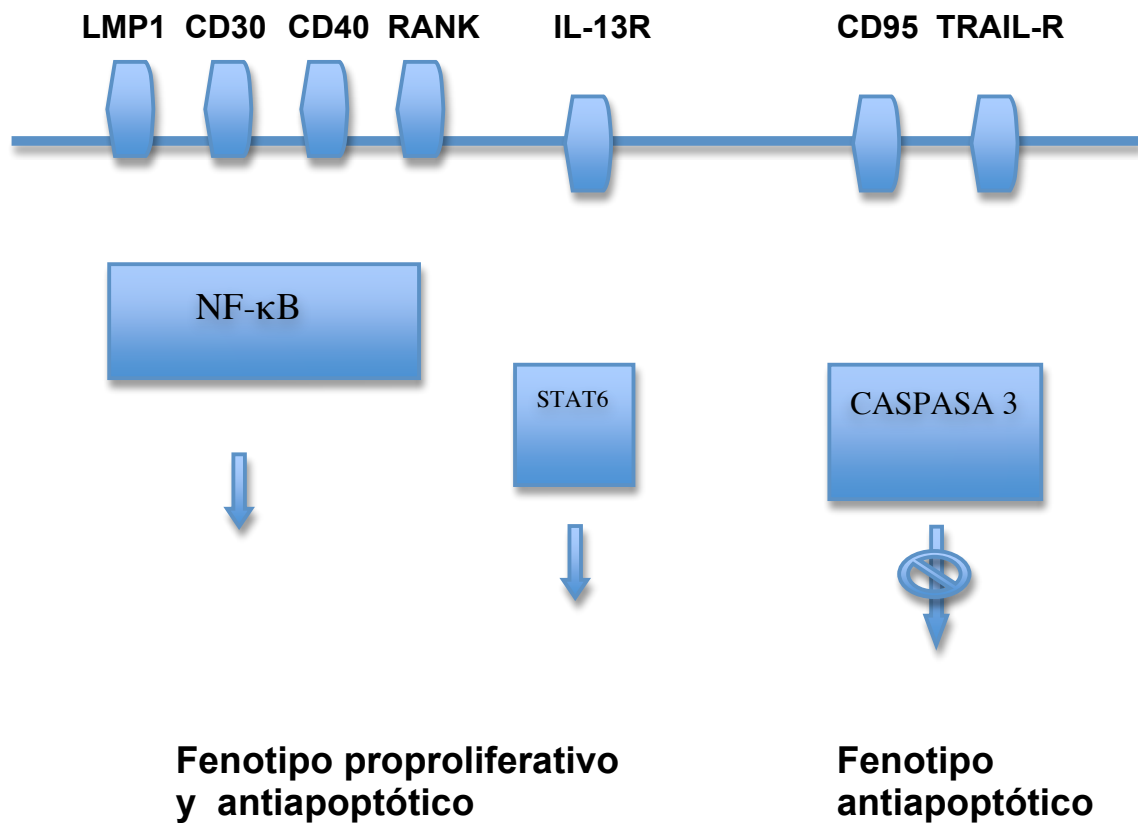
Lymphoma)⁷ basada en la morfología, inmunología, genética y presentación clínica de las distintas entidades. Esta clasificación se modificó finalmente, surgiendo la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS)⁸ que establece los distintos subtipos en base a la histología, inmunología, genética y bases moleculares de cada linfoma, constituyendo el sistema actual de clasificación diagnóstica.

- Con la nueva clasificación se distinguen dos grandes grupos de LH: LH clásico (LHc) y LH con predominio linfocitario (LHPL) en función de la presencia de células de Hodgkin y Reed Sternberg (H-RS) o el predominio de linfocitos “inmersos” en un profuso infiltrado de células T, histiocitos, eosinófilos y células plasmáticas de carácter reactivo. El primer grupo, que constituye el 95% de todos los casos de LH incluye las variantes “clásicas”: esclerosis nodular, celularidad mixta, depleción linfocitaria y rica en linfocitos. Aunque durante años, la célula de origen de los LH constituyó un enigma, hoy es ampliamente aceptado que ambos grupos tienen un rasgo común, su origen en linfocitos B del centro germinal, un hecho que ha implicado la denominación de LH dejando definitivamente atrás la “Enfermedad” de Hodgkin⁹. Sin embargo, cada vez se establecen más diferencias en la oncogénesis de ambos grupos, en términos de inmunofenotipo, estado mutacional del gen de la cadena pesada de las inmunoglobulinas (Ig), y rutas de señalización implicadas¹⁰ que, en el LHc inducen el fenotipo proproliferativo y antiapoptótico de la célula de H-RS (Fig.1a).
- Por otra parte, la mayor parte de LNH derivan de linfocitos B en diferentes estadios de diferenciación, un proceso que conlleva cambios en los mecanismos morfológicos y de “homing” o asentamiento³. Estos cambios se correlacionan con modificaciones en la expresión génica. Los principales

eventos genéticos descritos en los LNH incluyen la activación de protooncogenes (cuyo principal mecanismo son las traslocaciones cromosómicas) y la disrupción de genes de supresión tumoral, alteraciones que desembocan en activación de rutas de señalización que desencadenan la maquinaria proproliferativa y antiapoptótica, común a los LH y en general a todas las neoplasias humanas¹¹ (Fig.1b). Todas las traslocaciones cromosómicas comparten una característica común, yuxtaponen un protooncogen a una secuencia reguladora heteróloga que deriva de un cromosoma vecino, dando como resultado la expresión disregulada del protooncogen.

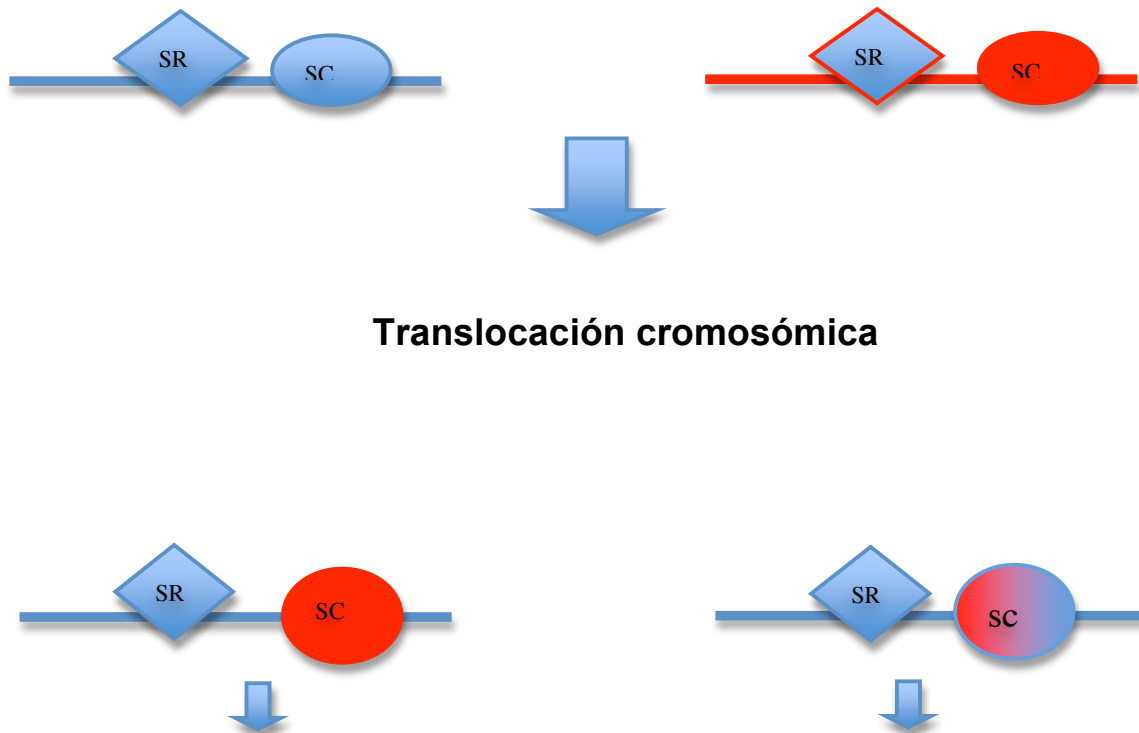
La clasificación de la OMS⁸ (Tabla-1) reconoce hasta 30 subtipos de LNH. Sin embargo el 85% de LNH diagnosticados en el adulto proceden del linfocito B maduro. Los dos subtipos más frecuentes son el linfoma difuso de célula grande (LNHBDCG) y el linfoma folicular (LF) que constituyen el 30% y el 22% de los casos del linfoma diagnosticados respectivamente. Todos los demás subtipos se presentan con una frecuencia menor al 10%¹². Se deduce, por tanto, que la mayor parte de lo que hoy sabemos en cuanto a tratamiento y pronóstico se refiere, se basa en la experiencia con LNH B maduros. Asimismo, tres grupos, LH, LNHBDCG y LF incluyen más del 70% de los casos de linfoma del adulto, un hecho de gran importancia a la hora de evaluar las técnicas de imagen funcionales como veremos más adelante.

Figura 1a. Receptores de superficie y mediadores intracelulares que inducen el fenotipo antiapoptótico y proproliferativo de la célula de H-RS



Adaptado de Re D y Thomas RK. Blood 2005. LMP1: proteína de membrana 1; RANK: receptor activador del factor nuclear Kappa B; TRAIL: receptor del ligando inductor de apoptosis relacionado con el factor de necrosis tumoral

Figura 1b. Modelos de translocaciones cromosómicas en LNH



Disregulación transcripcional

Tránscrip to de fusión

Adaptado de Gaidano G y Dalla-Favera R. Hematology Basic principles and practice 4th Edition. SR: secuencia reguladora; SC: secuencia codificante. La traslocación cromosómica representa el principal mecanismo de activación de proto-oncogenes en LNH. Son resultado de sucesos de recombinación balanceada y recíproca entre dos localizaciones específicas de dos cromosomas. Todas las traslocaciones cromosómicas descritas en los LNH comparten una característica: la presencia de un proto-oncogen en la vecindad de los lugares de recombinación. Puede tener dos consecuencias: 1. Sustitución de la secuencia reguladora de un proto-oncogen por una secuencia reguladora heteróloga que en los LNH derivan generalmente del locus del gen de las inmunoglobulinas, provocando la expresión disregulada del proto-oncogen. 2. Yuxtaposición de las dos secuencias codificantes dando lugar a una proteína de fusión. Este mecanismo es muy poco probable en LNH

1. Clasificación de la OMS⁸ de los Linfomas no Hodgkin

Neoplasias B	FRECUENCIA % (subtipos con frecuencia >1%)
Leucemia/Linfoma de células B precursoras	4
Leucemia linfática crónica/ LLCP	7
Leucemia prolinfocítica B	1
Linfoma linfoplasmocítico	1
LNH B esplénico de la zona marginal	1
Tricoleucemia	1
LNH B marginal extranodal (MALT)	8
LHN marginal nodal	2
LNH folicular	22
LNH de células del manto	6
LNHBDCG	33
Linfoma/leucemia tipo Burkitt	2
Neoplasias T	
Leucemia/linfoma de células T precursoras	2
Linfoma de células T maduras <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Leucemia prolinfocítica T <input type="checkbox"/> LNH T periférico <input type="checkbox"/> Leucemia de LGG <input type="checkbox"/> Leucemia NK <input type="checkbox"/> Linfoma T/NK extranodal <input type="checkbox"/> Micosis fungoides /Síndrome de Sézary <input type="checkbox"/> Leucemia/Linfoma T HTLV1+ <input type="checkbox"/> Linfoma subcutáneo paniculitis "like" <input type="checkbox"/> Linfoma T asociado a enteropatía <input type="checkbox"/> Linfoma anaplásico primario cutáneo 	8
LNH anaplásico sistémico	2

Adaptada de Evans LS y Hancock BW. The lancet, 2003. LNH: linfoma no Hodgkin; LLCP: linfoma linfocítico de célula pequeña;LNHBDCG : linfoma no Hodgkin B difuso de célula grande; MALT: linfoma de la zona marginal de tejido linfoide asociado a mucosas; NK: células "natural killer";

Diagnóstico histológico, estadificación y respuesta al tratamiento. Los tres pilares en la supervivencia de los pacientes con linfoma

En la actualidad los clínicos nos enfrentamos al reto de tratar pacientes con patologías supuestamente similares, pero marcadamente dispares en cuanto a presentación, perfil molecular y pronóstico clínico. De ahí la importancia de identificar las variables con impacto en la supervivencia.

Tres son los pilares sobre los que descansa el pronóstico y la supervivencia de los pacientes con linfoma: el tipo histológico/molecular, el estadio y la respuesta al tratamiento:

1-Diagnóstico histológico: la presentación clínica de los linfomas es variable, desde el aumento de tamaño de ganglios linfáticos (localizado o diseminado), hasta la aparición de una tumoración extraganglionar en una localización más o menos típica. Por tanto, el diagnóstico requiere siempre una biopsia o resección del ganglio o tumoración seguida de un análisis patológico completo (citología, inmunología y biología molecular) que permita no solo asignar la estirpe celular, sino identificar también marcadores biológicos o moleculares con valor pronóstico.

2-. El estudio de extensión se basa en los hallazgos clínicos (anamnesis, exploración física completa con especial atención a la exploración de las distintas áreas ganglionares y la presencia o ausencia de hepatomegalia, esplenomegalia o masas abdominales y lesiones cutáneas), datos analíticos, técnicas de imagen no invasivas y el estudio anatomopatológico de la Médula Osea (MO). Es importante en todos los tumores pero en los linfomas es crítico. Una estadificación precisa permite la elección del tratamiento óptimo evitando terapias innecesarias^{1,2}. Además de la batería de pruebas de laboratorio rutinarias realizadas antes del tratamiento (recuento sanguíneo completo y pruebas de función hepática, renal y cardíaca) se deben determinar los niveles

séricos de lactato deshidrogenasa (LDH) y β -2 microglobulina dadas las repercusiones pronósticas de ambos parámetros. Se debe realizar un estudio serológico para determinar la presencia de VIH y VHC y siempre examinar un frotis de sangre periférica, para descartar la presencia de linfocitos anómalos¹. Las técnicas de imagen convencionales incluyen la realización de una tomografía computarizada (TC) cervical y de tórax, abdomen y pelvis para examinar las localizaciones ganglionares y extraganglionares del tumor. Exploraciones más específicas como endoscopia gastrointestinal, TC cerebral o Resonancia Magnética están indicadas si hay indicios de afectación de un sistema específico. La biopsia de médula ósea tiene un elevado porcentaje de falsos negativos dado que la MO presenta una infiltración parcheada en muchas ocasiones¹³. Por ello, y a falta de técnicas más sensibles para la detección de la infiltración de MO, se recomienda especialmente en LNH indolentes la realización de biopsia de MO bilateral que aumenta el rendimiento diagnóstico en un 15%¹. Además el 5% de los linfomas agresivos pueden presentar infiltración meníngea en el momento del diagnóstico por lo que es recomendable realizar una punción lumbar en los pacientes con niveles elevados de lactato deshidrogenasa (LDH), masa “bulky” o voluminosa o afectación extranodal¹⁴.

El estudio de extensión de cada paciente se concreta en la estadificación. El Sistema Ann Arbor (AA)¹⁵ de clasificación por estadios se desarrolló originalmente para el LH y se aplicó posteriormente al LNH, añadiendo la definición de enfermedad “bulky” conocida como la modificación de Cotswold¹⁶. Define estadios del I al IV en función del número de grupos ganglionares afectados, la presencia o ausencia de afectación infradiafragmática y la infiltración de órganos extranodales (Tabla-2). El estadio AA, basado en la extensión anatómica de la enfermedad, es en sí mismo un factor pronóstico

global exacto. Influye de forma significativa en la supervivencia global (SG) y supervivencia libre de enfermedad (SLE)¹⁵. Así, la supervivencia es siempre más prolongada en la enfermedad en estadio I que en estadio IV y la enfermedad diseminada en el momento del diagnóstico parece ser uno de los pocos parámetros que está verdaderamente asociado a un riesgo más alto de recidiva.

TABLA-2. SISTEMA DE ESTADIFICACIÓN ANN ARBOR^{15,16}

I	Una única región nodal afecta (I) o una única localización extranodal (IE)
II	Dos o más regiones nodales afectas en el mismo lado del diafragma (II) o infiltración localizada de un órgano extranodal con una o más regiones nodales afectas en el mismo lado del diafragma (IIE)
III	Localizaciones nodales afectas a ambos lados del diafragma (III) que puede estar acompañada de afectación local extranodal (IIIE)
IV	Se refiere a infiltración difusa o diseminada de uno o más órganos extranodales (hígado, pulmón, médula ósea...) con o sin afectación nodal asociada
A	No síntomas B
B	Presencia de al menos uno de los síntomas siguientes: pérdida de peso >10% de forma inexplicada en los últimos seis meses previos al diagnóstico, sudoración nocturna recurrente, T ^a >38°C inexplicada.
X	Tumoración “bulky” se define como la presencia de masa única o tejido tumoral de más de 10 cm de diámetro máximo

Si bien la extensión de la enfermedad se determina, tanto en LNH como en LH a través del estadio AA, la agresividad clínica se especifica en función de otros parámetros clínicos y biológicos que están asociados con la respuesta al tratamiento y la supervivencia. Estos factores determinan el potencial invasor del linfoma, la respuesta inmune del paciente con linfoma y su capacidad para tolerar el tratamiento:

- a. **Localizaciones extraganglionares:** tienen impacto pronóstico especialmente en algunos subtipos (linfoma difuso de células grandes y linfomas foliculares).

Las localizaciones gastrointestinales son las zonas más frecuentemente afectadas por enfermedad extraganglionar. Tienen predilección por algunos tipos de linfoma (MALT, linfoma del manto, linfoma difuso de células grandes y linfoma tipo Burkitt). La afectación neurológica corresponde a otros síndromes: localización meníngea, enfermedad extradural con compresión medular, localización encefálica y lesiones típicas de inmunodeficiencia (VIH).

- b. **Enfermedad “bulky”** o voluminosa: por encima de 7-10 cm de diámetro se asocia a un mayor riesgo de desarrollo de clones resistentes.
- c. **Infiltración de médula ósea (MO):** proporciona una información relevante en la estadificación inicial de los linfomas ya que supone la categorización como estadio IV (70% de los pacientes con linfoma folicular, linfoma linfocítico de célula pequeña o linfoma de células del manto y en el 20-25% de los casos de linfoma difuso de células grandes)¹⁷. En ocasiones la infiltración de MO es debida a células de pequeño tamaño en LNH agresivos en cuyo caso refleja la transformación de un linfoma indolente no detectado previamente.
- d. **Elevación de los niveles de LDH:** tiene significado pronóstico adverso al igual que valores de β -2 microglobulina ≥ 3 mg/L.
- e. **Presencia de síntomas B** (fiebre $> 38^{\circ}\text{C}$, pérdida de peso, sudoración nocturna), deterioro del estado funcional (EF) ≥ 2 y niveles bajos de albúmina sérica ($< 35\text{g/dL}$) y hemoglobina ($< 12\text{g/dL}$), se correlacionan estrechamente entre sí y reflejan el volumen de secreción de citoquinas por las células tumorales o células inmunes del paciente.
- f. **Edad del paciente:** afecta a la tolerancia al tratamiento aunque no siempre la edad cronológica se correlaciona con la edad biológica.

Dada la diversidad de parámetros biológicos, se han creado índices que incluyen los parámetros más importantes. En 1990 se presentó el índice pronóstico internacional para linfomas agresivos (IPI) que incorpora 5 factores

[edad ($>/<60$ años), estadio, nivel de LDH, EF ($0-1/\geq 2$) y número de localizaciones extraganglionares ($0-1/>1$)]¹⁸. Posteriormente, sucesivos estudios han evaluado la aplicación del IPI a los linfomas indolentes y a los LH resultando en la elaboración de índices pronósticos específicos para linfomas foliculares (FLIPI)¹⁹ y LH^{20,21} respectivamente. Lo más destacable es que el estadio AA avanzado (III/IV) aparece en todos los índices pronósticos como factor de mal pronóstico.

3. Tratamiento y evaluación de la respuesta. Clínicamente, el 30-40% de los LNH de reciente diagnóstico son de curso indolente, con una supervivencia media de 10-12 años²². La mayor parte de los casos (80-90%) se presentan en estadio avanzado al diagnóstico (III-IV) y su evolución se caracteriza por una buena respuesta al tratamiento pero con múltiples recaídas tras alcanzarse la remisión completa, considerándose habitualmente “incurables”. El tratamiento en estos casos abarca un amplio abanico de posibilidades, desde la observación y abstención terapéutica (“watchful waiting”) hasta la quimioterapia, inmunoterapia, radioinmunoterapia o rescate con Progenitores Hematopoyéticos. Desde el punto de vista terapéutico es indispensable identificar mediante técnicas no invasivas el subgrupo de pacientes (10-20%) que se presentan en estadios localizados y con posibilidades curativas. Por otra parte, en pacientes con estadio III-IV al diagnóstico, es imprescindible una correcta evaluación de la respuesta al tratamiento ya que la remisión completa con la primera línea de tratamiento se asocia a una mayor supervivencia global (SG) y supervivencia libre de enfermedad (SLE)²³. Los LNH de curso clínico muy agresivo (Burkitt, Linfoblástico B, T) suponen apenas un 5% del total de LNH en adultos. En el 90% de los casos el estadio al diagnóstico es III-IV por afectación de la MO o del sistema nervioso central. Sin embargo, su pronóstico ha mejorado notablemente en los últimos años con la aplicación de terapias

agresivas con esquemas tipo Leucemia Linfoblástica Aguda²⁴. Finalmente, un 40-50% de LNH al diagnóstico van a presentar un comportamiento clínico agresivo. Los pacientes presentan generalmente tumores ganglionares o extraganglionares que se diseminan rápidamente. La enfermedad es localizada en un 30% de los casos aproximadamente siendo de gran importancia su identificación porque el pronóstico en enfermedad localizada (estadio I o II, volumen tumoral pequeño y ningún pronóstico adverso) es más favorable que en la enfermedad más avanzada²⁵. Asimismo, se precisan técnicas sensibles que identifiquen aquellos pacientes con persistencia de enfermedad tras 1-2 ciclos de tratamiento de primera línea y que se beneficiarán de intensificación precoz y Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos²⁶ (TPH).

En los pacientes con LH en estadios precoces e IP favorable el tratamiento quimioterápico limitado y consolidación con radioterapia (RT) en campo afecto es superior a la radioterapia como terapia única, de ahí la importancia de disponer de técnicas que correctamente identifiquen este subgrupo de pacientes²⁷. En estadios avanzados, la poliquimioterapia constituye el tratamiento de elección y el momento crítico es la evaluación de viabilidad tumoral en masas residuales tras los primeros ciclos de tratamiento, pues la aplicación de esquemas más intensivos, incluido el TPH, mejoran la supervivencia de estos pacientes²⁸.

Hasta aquí podemos deducir que: 1) la biología de la célula tumoral, los índices pronósticos y, de forma independiente, el estadio clínico, definen la historia natural de los pacientes diagnosticados de linfoma. El estadio es en sí mismo un factor pronóstico global exacto, de ahí la extraordinaria importancia de disponer de técnicas no invasivas que permitan una estadificación correcta al diagnóstico; 2) la evaluación de la respuesta al tratamiento (de forma precoz o al final del mismo) tiene implicaciones pronósticas en cuanto a SLE y SG por lo

que es preciso evaluar el papel de las técnicas no invasivas en la detección de enfermedad residual

TÉNICAS DE IMAGEN EN EL ESTUDIO DE LOS LINFOMAS: PAPEL DE LA IMAGEN MOLECULAR

La tomografía computarizada (TC) es la principal técnica de diagnóstico por imagen utilizada tanto en la estadificación inicial como en el seguimiento de los pacientes con LH y LNH por su disponibilidad, rapidez y precisión en la evaluación de enfermedad ganglionar y extraganglionar con una sensibilidad que oscila entre el 60 y el 90%^{29,30}. La TC detecta cambios morfológicos y de realce de contraste secundarios a la infiltración tumoral en distintos órganos. El criterio fundamental para determinar la afectación ganglionar linfomatosa es el tamaño de los ganglios linfáticos. Con los TC actuales se detectan adenopatías de 5mm de diámetro o incluso menores y la administración de contraste IV permite la identificación de lesiones extranodales milimétricas³¹. Sin embargo, en una fase precoz, puede existir afectación ganglionar neoplásica sin un aumento significativo del tamaño y, por el contrario, puede haber adenomegalias secundarias a cambios inflamatorios benignos^{31,32}. Tampoco hay siempre correlación entre el tamaño del hígado y el bazo y la afectación linfomatosa (Fig.2). De ahí que en casos seleccionados, se recurra a técnicas complementarias como la ecografía, RM y gammagrafía ósea.

Figura 2. Lesión extranodal gástrica no diagnóstica en la TC



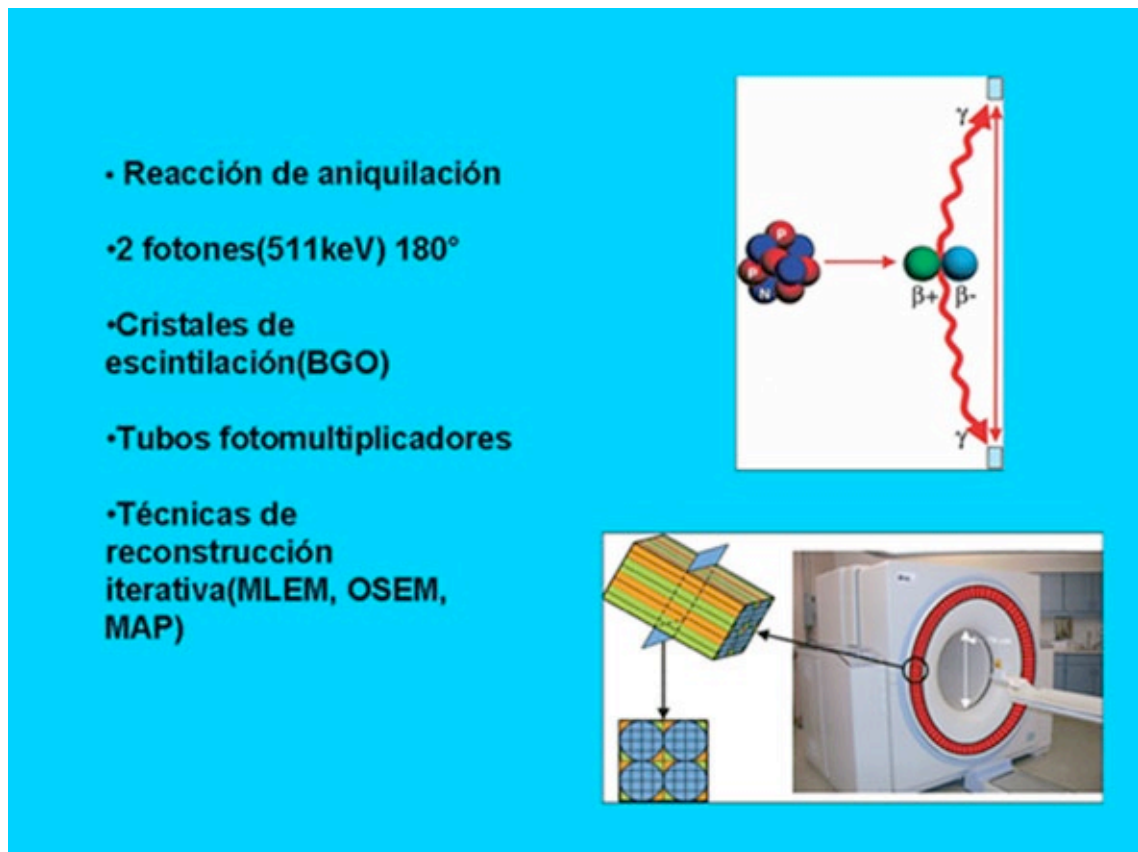
Imagen de TC con contraste. Paciente N°29, varón diagnosticado de LNHBDCG estadio IVB IPI 3. Infiltración extranodal de pared gástrica, no diagnóstica por la TC (flecha).

Las técnicas de medicina nuclear proporcionan información funcional de diferentes órganos al detectar cambios metabólicos que se traducen en imágenes. De esta manera, es posible determinar precozmente la existencia de cambios patológicos cuando la enfermedad aún no presenta alteraciones estructurales y, por tanto, no puede ser identificada por otras técnicas de diagnóstico por imagen. Históricamente la gammagrafía con Galio-67, constituyó la primera técnica de imagen funcional utilizada como complementaria a las técnicas de imagen anatómicas. Se ha utilizado fundamentalmente en la detección de enfermedad residual y recidivas, pero no ha tenido una aceptación generalizada por la laboriosidad de la técnica (existe un retraso de 3-5 días desde la inyección hasta la obtención de las imágenes) y su limitación al estudio del tórax ya que se excreta por el intestino lo que dificulta la interpretación de las imágenes abdominales. Tampoco ha superado a la TC en la precisión diagnóstica en los pacientes con linfoma^{33,34}.

La tomografía por emisión de positrones (PET) surge en los años setenta como una novedosa técnica funcional basada en la utilización de radiofármacos emisores de positrones y la detección coincidente de los dos fotones colineales de 511-Kev emitidos tras la aniquilación de un positrón con un electrón³¹. La PET utiliza principalmente como trazador metabólico un análogo de la glucosa (2-fluoro-2-deoxi-D-glucosa [FDG]) marcado con F^{18} (emisor de positrones) para evaluar la actividad glicolítica de diversos tumores, incluidos los linfomas³⁵ (Fig.3a). La FDG-PET se basa en el principio de que la mayoría de los tumores malignos tienen incrementadas la tasa de captación y el metabolismo de la glucosa en relación a los tejidos normales. La FDG es captada por las células metabólicamente activas mediante transporte facilitado por los transportadores de glucosa de membrana (GLUT-1) y, una vez el citoplasma, sigue la misma ruta metabólica de la glucosa. Así, es fosforilada por una hexoquinasa convirtiéndose en FDG-6-fosfato. Si bien la glucosa-6-fosfato se isomeriza a fructosa-6-fosfato, la FDG-6-fosfato no es un sustrato de la glicolisis y la actividad de la glucosa-6-fosfatasa es baja en las células tumorales por lo que la defosforilación ocurre muy lentamente en función de la utilización de la glucosa^{32,35,36}. Por tanto, la FDG-6-PO₄ no puede catabolizarse y queda “atrapada” en el interior de la célula. Característicamente la células neoplásicas tienen una sobreexpresión de los genes que codifican la síntesis de la proteínas transportadoras de glucosa de membrana y de los que codifican la síntesis de la hexoquinasa así como una infraexpresión de los genes que codifican la síntesis de glucosa-6-fosfatasa. Estas propiedades permiten aportar una valiosa información sobre la captación de glucosa y su utilización por los distintos tumores (Fig. 3b). La PET con FDG aporta varias ventajas sobre otras técnicas de medicina nuclear: corta vida media que mejora la calidad de las imágenes, alta resolución y la posibilidad de fusionar

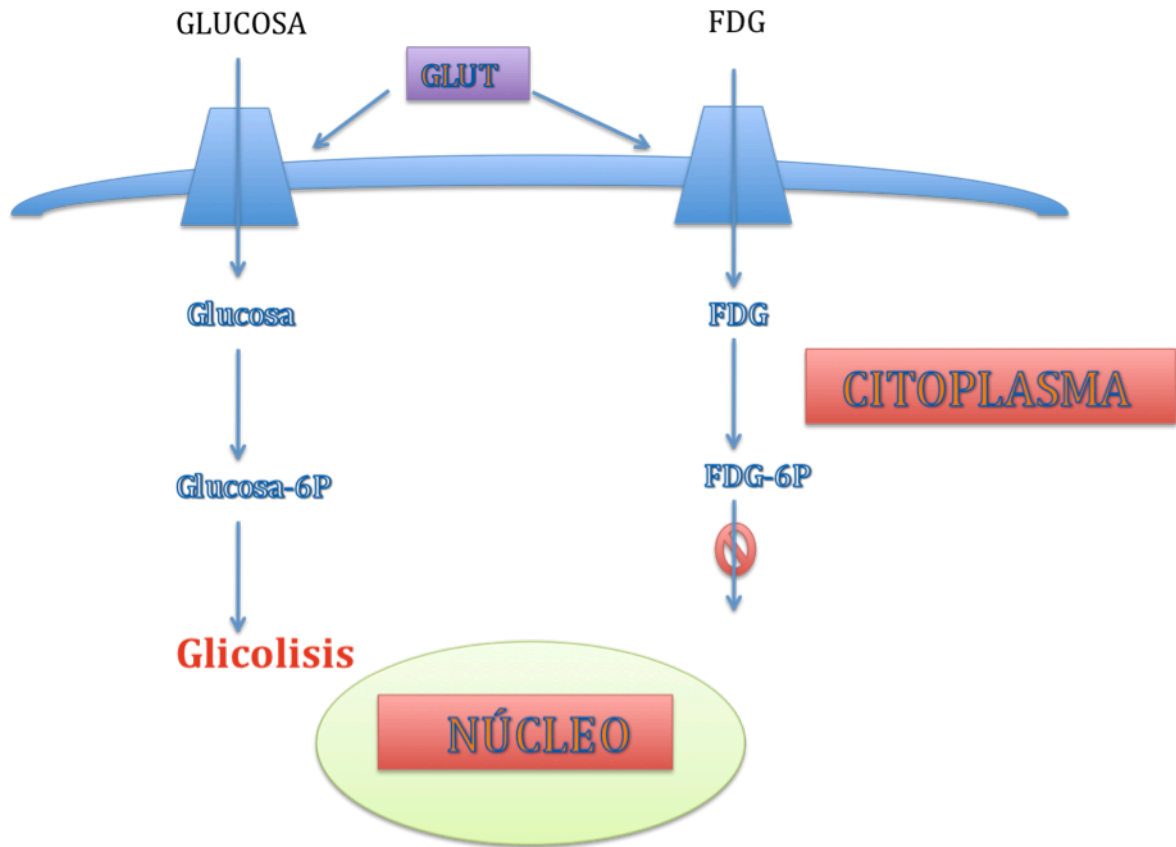
las imágenes con las del TC³². En 1987 Paul publica el primer trabajo que demuestra un incremento en la captación de FDG en linfomas superando en sensibilidad al Ga-67³⁷. Desde entonces, han proliferado las publicaciones en torno a la utilidad de la FDG-PET en el diagnóstico y seguimiento de los linfomas.

Figura 3a. Técnica de la FDG-PET



Adaptado de V. Kapoor et al. "An introduction to PET-CT Imaging". Radiographics 2004; 24: 523-543. La reacción de aniquilación de los positrones (β^+) liberados del núcleo de la FDG con los electrones (β^-) de la materia que tiene lugar en el paciente, genera energía en forma de 2 fotones de 511-Kev (γ) que viajan en la misma dirección y en sentidos opuestos y son detectados por los cristales de escintilación. Los tomógrafos PET registran la radiación electromagnética procedente de esta reacción. El sistema de detección consiste en cristales de escintilación acoplados a tubos fotomultiplicadores para transformar la energía electromagnética en impulsos eléctrico. La figura muestra un bloque detector de 8x8 cristales acoplados a 4 tubos fotomultiplicadores. El anillo de detectores del equipo PET-TC contiene 250 de estos bloques. Los datos registrados son almacenados en sinogramas. Mediante técnicas de reconstrucción iterativa se crea la imagen desde los sinogramas de datos.

Figura 3b. Metabolismo de la FDG en el interior de la célula



A diferencia de lo que ocurre con la glucosa, la FDG en el interior de la célula es fosforilada pero no puede continuar con su catabolismo, por lo que queda atrapada en el interior de la misma. La defosforilación ocurre lentamente en función de la tasa de consumo de la glucosa.

FDG-PET en la estadificación basal de los pacientes con linfoma.

Los estudios que evalúan el papel de la FDG-PET en el diagnóstico de LNH y LH (Tabla-3) comparan la precisión de esta técnica con la de los métodos convencionales (TC y Ga-67). Sin embargo, el carácter retrospectivo de la mayoría de los estudios, la ausencia de estudios aleatorizados y la imposibilidad de confirmar histológicamente los hallazgos han dificultado la correcta interpretación del significado y del impacto clínico. Al comparar FDG-PET y TC la metodología de la mayoría de los estudios resulta difícil de

interpretar. Así, algunos estudios analizan la precisión en la detección de lesiones mientras que en otros casos se analizan los pacientes, se utilizan distintas clasificaciones histológicas (Kiel, REAL etc) y no siempre se emplea el sistema AA de estadificación. Pese a todo, la concordancia entre FDG-PET y TC es elevada (>70%) en la detección de enfermedad³⁸⁻⁴¹ aunque la FDG-PET resulta superior en la detección de enfermedad nodal³⁸(detecta afectación en ganglios de tamaño pequeño) y extranodal⁴¹ (hepática y ósea) en la mayoría de los casos (Fig 4). La sensibilidad de la FDG-PET en la detección de infiltración por linfoma oscila entre el 83% y el 100%^{30,41-44}, y la especificidad entre el 91% y el 100%^{30,41-44}. Esta superior sensibilidad se traduce en un cambio de estadio entre el 8%³⁸ y el 20%^{44,45} de los casos según los distintos estudios (Tabla-3), siendo excepcionalmente de un 40,9% para algunos autores⁴⁶. Sin embargo no todos los cambios de estadificación implican un cambio en el tratamiento como refleja el estudio de Naumann et al.⁴⁵ en el que un 20% de pacientes hubieran modificado su estadio con la FDG-PET, pero el tratamiento habría sido distinto en el 18% del total. En conjunto FDG-PET detecta viabilidad tumoral en lesiones no patológicas por tamaño en TC pero no existen en la literatura datos definitivos sobre el porcentaje de falsos positivos y falsos negativos.

TABLA-3. FDG-PET EN LA ESTADIFICACIÓN DE LINFOMAS

ESTUDIO	TIPO	N	PACIENTES	COMPARACIÓN FDG-PET / TC
Moog, 1997 ³⁸	P	60	LNH, LH	<input type="checkbox"/> Análisis de lesiones y sólo nodales <input type="checkbox"/> Concordancia FDG-PET y TC: 86% <input type="checkbox"/> PET: 3% FP y 0% FN <input type="checkbox"/> Cambio estadio en 8%
Bangerter, 1998 ³⁹	P	44	LH	<input type="checkbox"/> Análisis de pacientes <input type="checkbox"/> Concordancia FDG-PET y TC: 86% <input type="checkbox"/> Cambio de estadio en 13.6% <input type="checkbox"/> Cambio de tratamiento en 14%
Stumpe, 1998 ⁴²	R	50	LNH, LH	<input type="checkbox"/> Análisis de pacientes <input type="checkbox"/> Estadificación y reestadificación <input type="checkbox"/> FDG-PET: <ul style="list-style-type: none"> ○ S: LNH: 89%; LH: 86% ○ E: LNH: 100%; LH: 96% <input type="checkbox"/> TC <ul style="list-style-type: none"> ○ S: LNH: 86%; LH: 81% ○ E: LNH: 67%; LH: 41%
Partridge, 2000 ⁴⁶	R	44	LH	<input type="checkbox"/> Análisis de lesiones <input type="checkbox"/> Cambio de estadio en 47% de los pacientes <input type="checkbox"/> Cambio de tratamiento en el 25%
Tatsumi, 2001 ⁴⁰	P	30	LNH	<input type="checkbox"/> Análisis de lesiones <input type="checkbox"/> Concordancia FDG-PET y TC: 71% <input type="checkbox"/> FDG-PET estadifica 80% correctamente <input type="checkbox"/> TC estadifica 66.7% correctamente
Buchmann, 2001 ⁴¹	P	52	LNH, LH	<input type="checkbox"/> Análisis de lesiones <input type="checkbox"/> Concordancia FDG-PET y TC: 87.9% <input type="checkbox"/> FDG-PET <ul style="list-style-type: none"> ○ S: Nodal: 99.2%; EN: 100% ○ E: Nodal: 100%; EN: 99.4% <input type="checkbox"/> TC <ul style="list-style-type: none"> ○ S: Nodal: 83.2%; EN: 80.8% ○ E: Nodal: 99.8%; EN: 99.4%
Jerusalem, 2001 ⁴³	P	33	LH	<input type="checkbox"/> Análisis de pacientes <input type="checkbox"/> Concordancia FDG-PET y TC: 60% <input type="checkbox"/> Concordancia estadio: 78% <input type="checkbox"/> FDG-PET <ul style="list-style-type: none"> ○ S: 83% (LP), 91% (T), 75% (A)
Weihrauch, 2002 ⁴⁴	R	22	LH	<input type="checkbox"/> Análisis de lesiones <input type="checkbox"/> FDG-PET : S 88%; E 100% <input type="checkbox"/> TC: S 74%, E 100% <input type="checkbox"/> Cambio de estadio en 18%
Naumann, 2004 ⁴⁵	P	88	LH	<input type="checkbox"/> Análisis del impacto en el estadio y tratamiento <input type="checkbox"/> Concordancia en estadificación: 80% <input type="checkbox"/> Cambio en tratamiento: 18%
La Fougère, 2006 ³⁰	P	100	LNH, LH	<input type="checkbox"/> Análisis de lesiones <input type="checkbox"/> Combina PET/TC y PET y TC <input type="checkbox"/> Estadificación y reestadificación <input type="checkbox"/> FDG-PET: S 98%; E 99% <input type="checkbox"/> TC: S 85-87%; E 91-99%

N: número de pacientes; P: estudio prospectivo; R: estudio retrospectivo; LNH: linfoma no Hodgkin; LH: linfoma Hodgkin; S: sensibilidad; E: especificidad; EN: extranodal; LP: Ganglios periféricos; T: tórax; A: abdomen

Figura 4. FDG-PET en el estudio de infiltración extranodal por linfoma

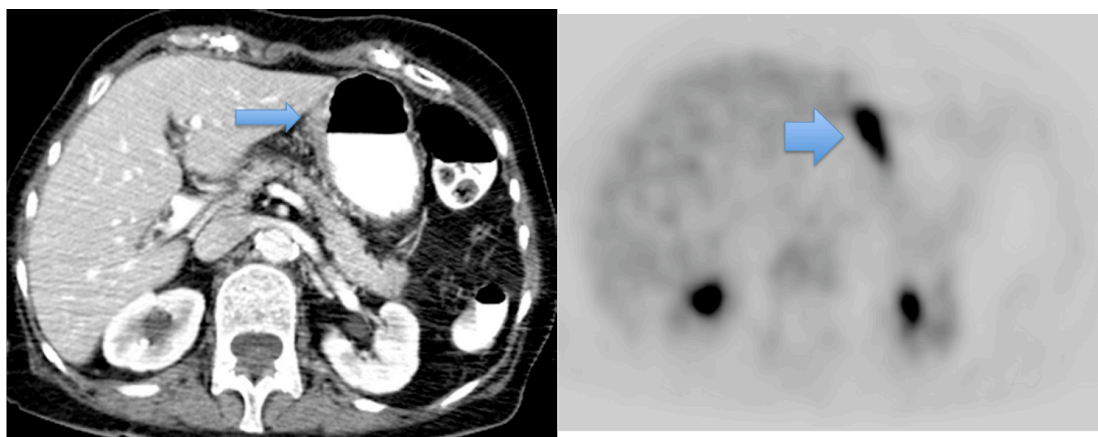


Imagen de FDG-PET. Paciente N°29, varón diagnosticado de LNHBDCG estadio IVB IPI 3. Intensa captación de FDG por infiltración extranodal de pared gástrica (flecha), no concluyente en la TC.

Aunque menos numerosos, la literatura recoge también ejemplos que confirman las ventajas de la FDG-PET sobre la gammagrafía con Ga-67: superior resolución, tiempo de examen más corto, menor radiación (10 mSv/PET versus 44 mSv/gammagrafía con Galio), y sensibilidad superior en la mayoría de los estudios comparativos, tanto en la detección de lesiones^{47,48}, como en la detección de afectación esplénica y extranodal⁴⁹.

Puede sustituir la FDG-PET a otras técnicas de imagen para la estadificación basal de los pacientes con linfoma?

Como hemos mencionado anteriormente, la principal ventaja de la FDG-PET sobre las técnicas de imagen anatómicas es su habilidad para detectar cambios metabólicos en áreas afectas por linfoma antes de que se produzcan cambios estructurales. La FDG-PET podría detectar incluso casos de infiltración focal de MO que no se detectan en la biopsia de MO⁵⁰. Sin embargo los distintos estudios publicados cuestionan esta aplicación pues la FDG-PET no detecta infiltración ≤ 10 -20% y la sensibilidad estimada según un reciente meta-análisis es 43% (IC95%, 28-60) en LNH y 76% (IC95%, 47-92) en el

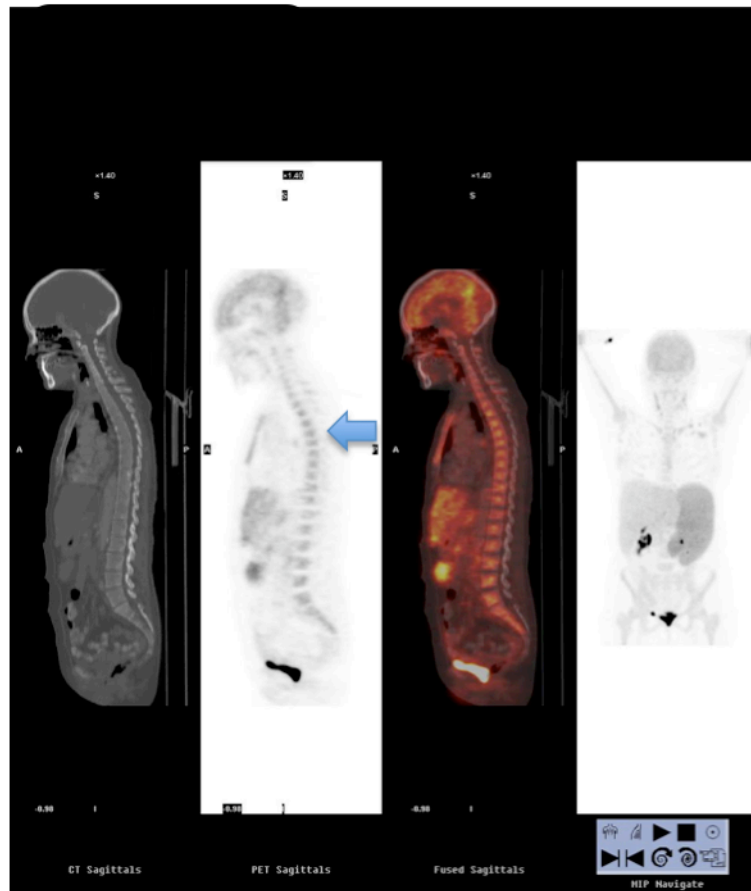
LH⁵¹. Además, la captación de FDG por la MO es una fuente común de falsos positivos debido a hiperplasia mieloide reactiva después del tratamiento con quimioterapia o durante la terapia con G-CSF⁵² (Fig. 5).

De un modo similar, la avidéz por la FDG-PET es muy variable en los distintos tipos histológicos de linfoma, lo que constituye una fuente de falsos negativos. Elstrom en 2003⁵³, en un análisis retrospectivo en 172 pacientes con linfoma (47 LH y 125 LNH) objetiva que la FDG-PET detecta enfermedad en el 98% de los LH, el 100% de los LNHBDCG y el 98% de los LF. Otros subtipos requieren especial precaución como los linfomas de la zona marginal (LZM) extranodales de tejido linfoide asociado a mucosas (MALT) que pueden no visualizarse en la TC ni en la FDG-PET³¹ o los LNH T periféricos en los que no hay una captación constante de la FDG^{54,55}. Parece que la avidéz por la FDG no depende de la agresividad clínica ni del índice proliferativo si no que está relacionado con aspectos más íntimos de la biología celular⁵⁶ (Fig.6).

En resumen, los datos publicados hasta el momento sugieren una mayor sensibilidad de la FDG-PET frente a las técnicas convencionales en la detección de infiltración por linfoma. Sin embargo la FDG-PET como única técnica de imagen en la estadificación tiene importantes inconvenientes como su baja resolución espacial, que impide realizar mediciones exactas de la lesión o su localización anatómica precisa (fundamental en los candidatos a radioterapia para determinar con precisión los campos de radiación), o la existencia de falsos negativos en determinados tipos histológicos. Por otra parte la captación por la grasa parda o el tejido muscular y en áreas de inflamación inespecífica constituyen una fuente de falsos positivos en cabeza, cuello y mediastino. Asimismo, la eliminación fisiológica intestinal y renal

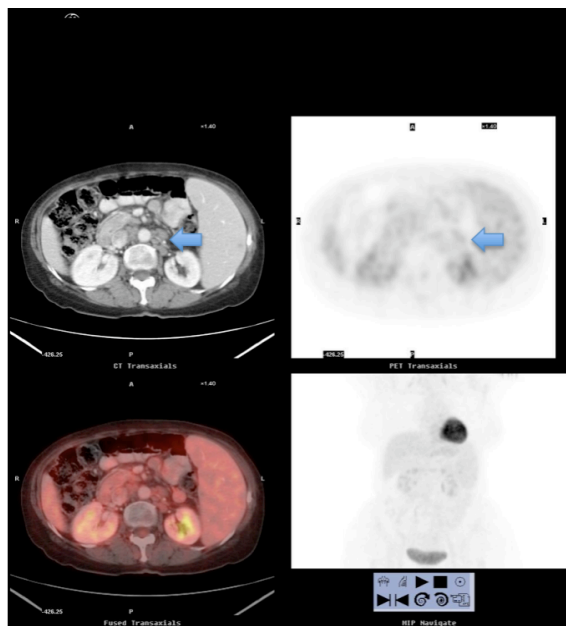
dificulta la identificación de áreas de hipercaptación que anatómicamente se sitúen próximas a estas zonas.

Figura 5. Falsos positivos de la técnica FDG-PET



Paciente N°9. LH EN estadio IIA IP 0. Hiperplasia generalizada de MO después del tratamiento con G-CSF. De izquierda a derecha: imagen en plano sagital TC, FDG-PET, PET/TC y coronal FDG-PET.

Figura 6. Aidez por la FDG subgrupos histológicos indolentes



Paciente N° 59. mujer de 70 años. Diagnóstico: LLCP estadio IVA. Las adenopatías infradiafragmáticas muestran avidez por la FDG-PET aunque de baja intensidad. (Flechas).

FDG-PET en la evaluación de la respuesta al tratamiento. Impacto en la supervivencia

Si bien los índices pronósticos (IPI, FLIPI..) permiten el diseño de un tratamiento adaptado al riesgo, el pronóstico a largo plazo y la duración de la remisión completa está relacionado también con la sensibilidad a la quimioterapia. De ahí el interés creciente en estandarizar técnicas que permitan cuantificar la cinética de respuesta precozmente durante el tratamiento. La glucosa proporciona una fuente primaria de carbonos en la síntesis *de novo* de ácidos nucleicos, lípidos y aminoácidos, por lo que la captación de FDG está íntimamente relacionada con el número de células tumorales y su viabilidad. Como resultado del tratamiento se produce una parada en el crecimiento de las células tumorales y disminuye la captación de FDG, convirtiéndolo en un sensible marcador precoz de la respuesta a la terapia empleada^{32,56}.

- **FDG-PET durante el tratamiento.** Diversos estudios han demostrado que tan pronto como 7 días post tratamiento⁵⁷ hasta 1 ó 4 ciclos después, existe correlación entre la captación de FDG con el pronóstico del paciente⁵⁸⁻⁶². Los distintos autores han especulado que la disminución en la captación de FDG en la evaluación precoz se asocia a la sensibilidad a la quimioterapia y los resultados positivos en etapas posteriores se relacionan con la detección de clones resistentes. Un resultado positivo en la evaluación durante el tratamiento tiene un valor predictivo positivo (VPP) de recidiva entre el 75-90% en los distintos estudios, dato que se correlaciona con una SLE significativamente inferior respecto a los casos con FDG-PET negativo en la reevaluación (ver Tabla-4)⁵⁸⁻⁶². Específicamente, la FDG-PET realizada después de dos ciclos de quimioterapia en LH, es un factor predictivo de la respuesta a la quimioterapia y la SLE superior a la TC⁶². Existe consenso en que la FDG-PET durante el tratamiento debe realizarse los días 17-21 en los ciclos de 21 días y los días 10-14 en los ciclos de 14 días para evitar falsos positivos⁵⁴ causados por la captación de FDG por los macrófagos de la reacción inflamatoria postquimioterapia.
- **FDG-PET en la detección de masas residuales.** Aproximadamente en dos tercios de los pacientes con LH, se detectará, con técnicas convencionales, una masa residual al finalizar el tratamiento estándar. Sin embargo sólo un 20% de éstos recidivarán en la evolución. La TC, principal modalidad de seguimiento postratamiento, no diferencia las lesiones residuales fibróticas de aquellos pacientes con enfermedad residual que pueden beneficiarse de tratamiento adicional. El valor predictivo negativo

(VPN) (Tabla-4) del estudio de las masas residuales con FDG-PET oscila entre 83-100%⁶³⁻⁶⁹ en los distintos estudios. Estos resultados demuestran la capacidad de la FDG-PET para identificar los pacientes con pronóstico excelente tras la quimioterapia de primera línea y que no precisan terapia adicional. Las recidivas en estos casos son casi anecdóticas, ocurren en el primer año tras finalizar el tratamiento y probablemente reflejan casos con discreta carga tumoral por debajo del límite de detección de la FDG-PET. Los resultados sobre el VPP de la FDG-PET en la evaluación de las masas residuales son menos consistentes (46-100%)⁶³⁻⁶⁹. Varias son las razones para esta disparidad: elevada frecuencia de falsos positivos si no se respeta el tiempo recomendado tras la RT para la realización de la PET (12 semanas tras la RT o realizarla antes de ésta), hiperplasia tímica tras la quimioterapia en pacientes jóvenes, lesiones inflamatorias, y otras captaciones por tejido graso o muscular que dificultan la interpretación de las lesiones residuales (Fig. 7). En estos casos, lo ideal es la interpretación de la PET, en combinación con la TC y la situación clínica del paciente para la correcta identificación de las lesiones residuales. Si se cumplen estas condiciones, el VPP de la PET en pacientes con LH supera el 80%, y la captación de FDG en lesiones residuales es altamente sugestiva de linfoma residual, reflejando la necesidad de administrar terapia adicional a este grupo de pacientes.

- ***FDG-PET en la identificación de enfermedad residual y ante la sospecha de recidiva.*** Numerosos estudios han evaluado el valor de la FDG-PET al final del tratamiento de primera línea. Según un reciente metaanálisis⁷⁰ que revisa 705 pacientes de 15 estudios, la

sensibilidad y especificidad para la detección de enfermedad residual es 84% (IC95%, 71-9192%) y 90% (IC95%, 84-9394%) respectivamente en LH y 72% (IC95%, 61-82%) y 100% (IC95%, 97-100%) respectivamente en LNHBDCG. De nuevo tanto los autores del metaanálisis como de las posteriores guías de consenso para la evaluación de la respuesta al tratamiento en pacientes con linfoma recomiendan la combinación de la FDG-PET con la TC y la realización de la primera no antes de 3 semanas tras la quimioterapia y 8-12 semanas tras la radioterapia⁵⁴. La FDG-PET aporta en este contexto la capacidad de discriminar entre viabilidad tumoral residual o fibrosis y la TC con contraste es fundamental en el seguimiento si existe afectación hepática, esplénica o extranodal (Fig.8).

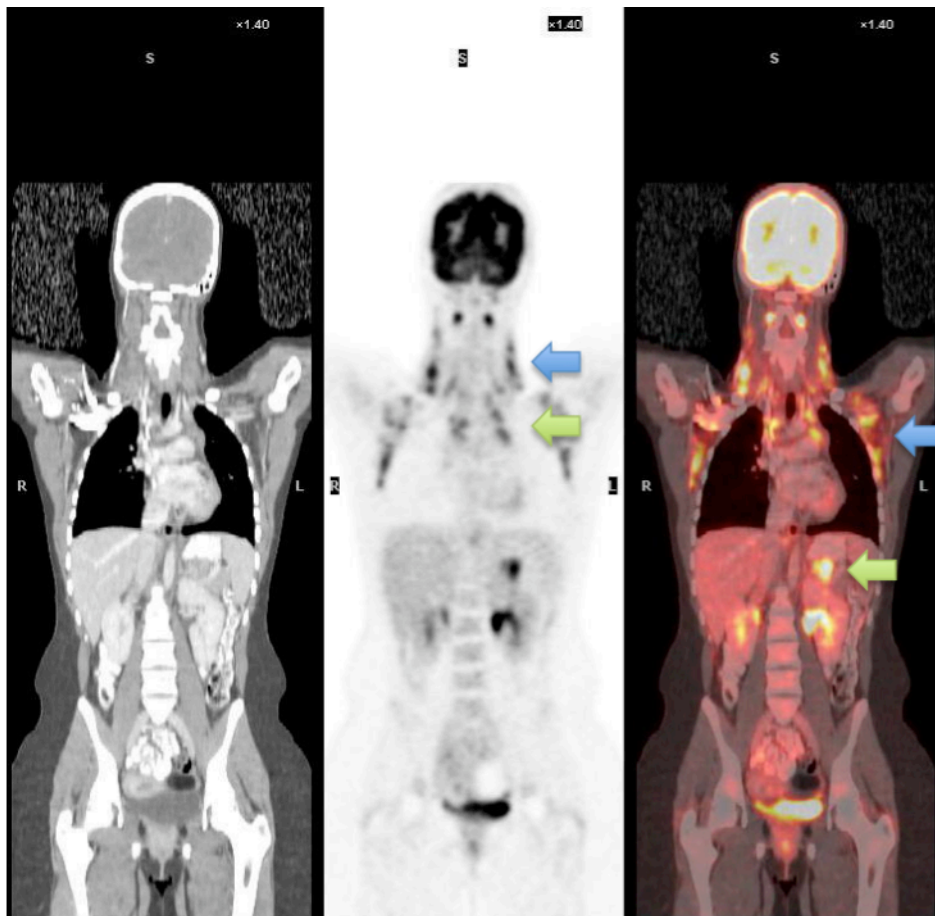
TABLA-4. FDG-PET EN EL SEGUIMIENTO DE LOS LINFOMAS

FDG-PET DURANTE EL TRATAMIENTO							
ESTUDIO	N	FDG-PET	PACIENTES	S medio (meses)	VPP (recidiva)	SLE @ 1 año PET+ PET-	
Römer, 1998 ⁵⁷	11	7/42 días	LNH	16	Ns	Ns	Ns
Mikhaeel, 2000 ⁵⁸	23	2-4 ciclos	LNH	30	87%	13%	100%
Kostakoglu, 2002 ⁵⁹	30	1 ciclo	LNH,LH	18	90%	10%	85%
Spaepen, 2002 ⁶⁰	70	3-4 ciclos	LNH	36	90%	10%	92%
Zijlstra, 2003 ⁶¹	26	2 ciclos	LNH	16	75%	25%	64%
Hutchings, 2006 ⁶²	77	2 ciclos	LH	23	81%	19%	95%
FDG-PET . EVALUACIÓN DE LAS MASAS RESIDUALES							
ESTUDIO	N	S. medio (meses)	PACIENTES	VPN	VPP	SLE @ 1 año PET+ PET-	
Hueltenschmidt, 2001 ⁶³	63	20	LH	96%	Ns	Ns	Ns
Spaepen, 2001 ⁶⁴	60	12	LH	91%	100%	40%(0% 2a)	95% (91% 2a)
Naumann, 2001 ⁶⁵	43	35	LH	100%	100%	37%	96%
Weihrauch, 2001 ⁶⁶	28	28	LH	95%	60%	40%	95%
De wit, 2001 ⁶⁷	37	26	LH	96%	46%	75%	100%
Guay, 2003 ⁶⁸	48	20	LH	92%	92%	45%	100%
Jerusalem, 1999 ⁶⁹	19	14	LH	83%	100%	0%	86%

N: número de pacientes; LNH: linfoma no Hodgkin; LH: linfoma Hodgkin; S medio: seguimiento medio; SLE: supervivencia libre de enfermedad; VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo; ns: no se especifica.

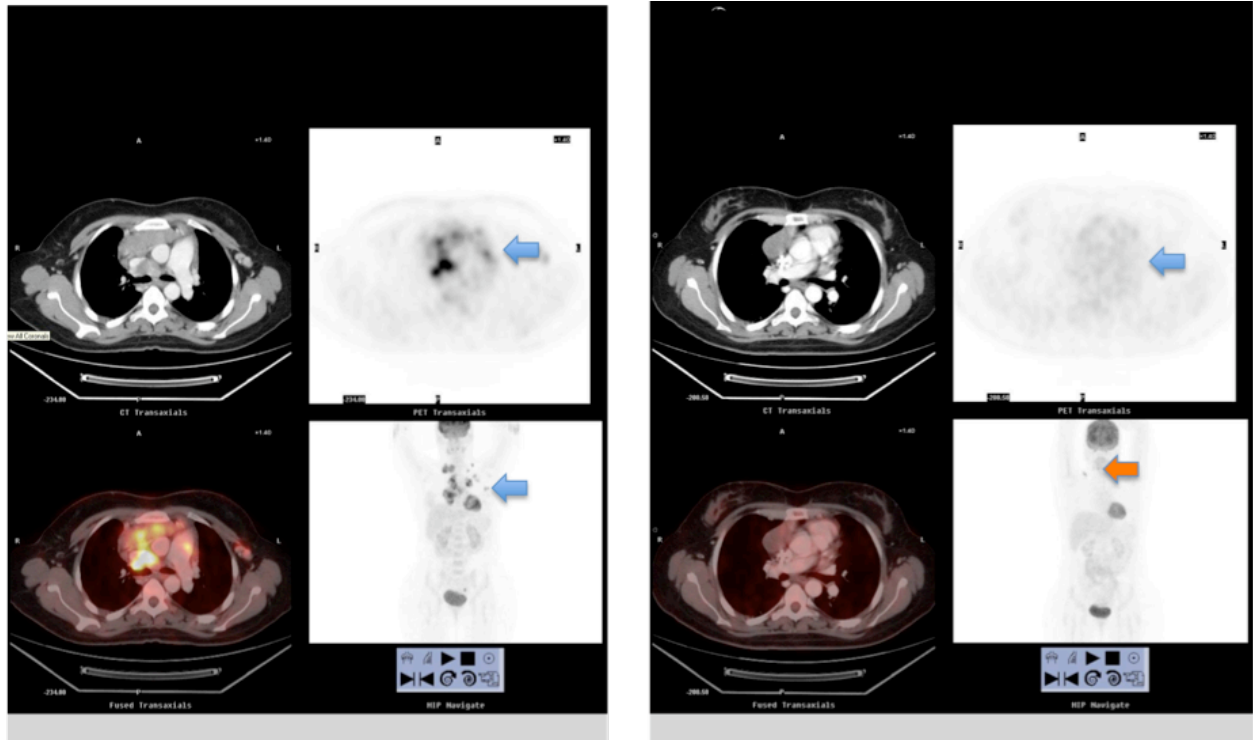
En resumen, los datos publicados hasta el momento demuestran el valor de la FDG-PET en el seguimiento de los pacientes con LNHBDCG y LH, tanto durante el tratamiento como al final del mismo. En otros subtipos como LF y demás categorías de conocida avidéz por la FDG también se recomienda en las guías de consenso más recientes⁵⁴. Aún más, en subtipos histológicos con avidéz variable por la FDG se recomienda realizar FDG-PET inicial si se va a utilizar en el seguimiento. Sin embargo, para optimizar los resultados, es imperativo ajustarse a las guías de consenso sobre interpretación de resultados, respetar los tiempos para la realización de la exploración e idealmente combinar la FDG-PET con la TC⁵⁴.

Figura 7. FDG-PET en el seguimiento de los pacientes con linfoma:



Paciente N° 46 . LNHT anaplásico estadio IVB. Captación en grasa parda en estudio realizado durante el seguimiento (flechas azules). Esta captación puede dificultar la interpretación de viabilidad tumoral en lesiones residuales verdaderas (flechas verdes). De izquierda a derecha: imagen TC, FDG-PET, PET/TC, FDG-PET. La FDG-PET muestra captación intensa de FDG en regiones laterocervicales, supraclaviculares y axilares bilateralmente simulando enfermedad nodal, así como en mediastino y retroperitoneo que corresponden a adenopatías infiltradas. La PET/TC (imagen de la derecha) permite localizar anatómicamente la captación en el tejido graso.

Figuras 7 y 8. FDG-PET en el seguimiento de los pacientes con linfoma: identificación de viabilidad tumoral en masas residuales



Figs.7 y 8. Paciente N° 61. Mujer de 38 años. LH EN estadio IIB IP 2. Imágenes axiales de TC, FDG-PET, y PET/TC DA en las que se observa al diagnóstico infiltración supradiaphragmática mediastínica con intensa avidéz por la FDG (flechas). En el estudio post tratamiento (Fig.8 derecha), la imagen TC muestra masa mediastínica residual que no capta FDG (flecha). En la imagen inferior derecha (flecha naranja) captación ténue de FDG debido a presencia del radiofármaco en catéter de Hickman.

PET/TC: UNA NUEVA TÉCNICA COMBINADA PARA EL ESTUDIO DE LOS PACIENTES CON LINFOMA

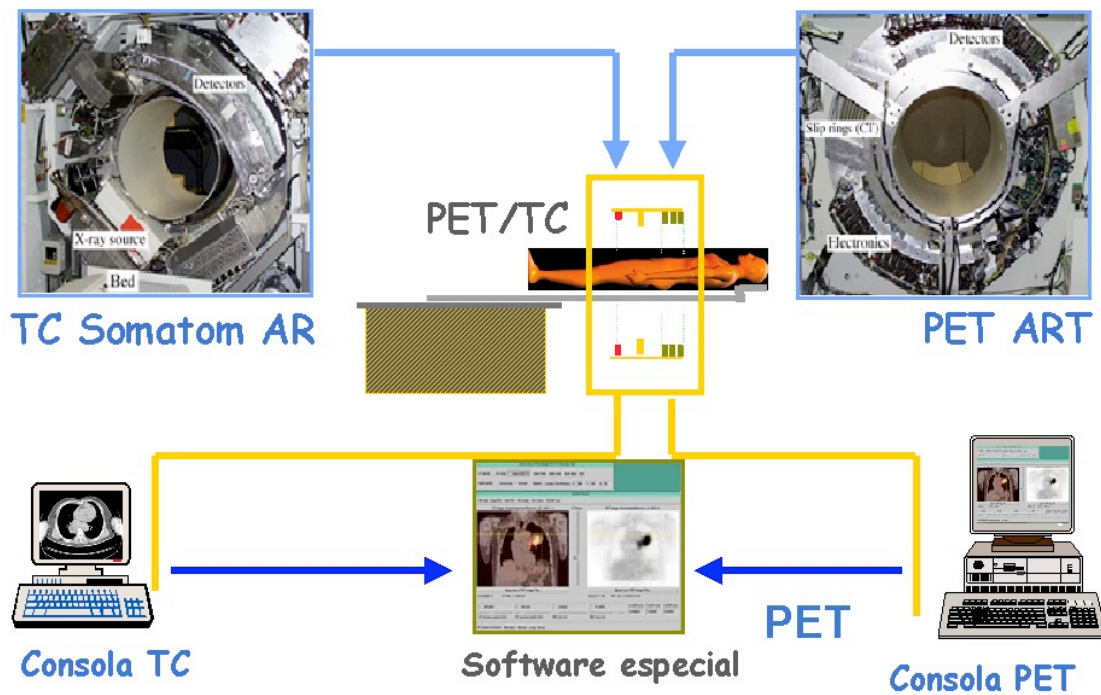
En el año 2000, Townsend⁷¹⁻⁷³ diseña un prototipo que integra la FDG-PET y la TC posibilitando la realización de ambos estudios de manera secuencial, para obtener una imagen resultado de la fusión creada por un hardware de información anatómica (TC) y metabólica (PET) de la región estudiada. Estos equipos combinan, en un sistema dedicado, un escáner helicoidal multidetector y un escáner PET. Los ejes de ambos sistemas están mecánicamente alineados para coincidir, utilizando dos computadores diferentes para la adquisición de PET y de TC, conectados por una interfase para transferir los datos del CT al escáner PET (Fig.9). Tanto el mecanismo de la PET como de la TC pueden ser utilizados de manera independiente o como sistema combinado. La TC, pensada inicialmente para la corrección de la atenuación de la FDG-PET acortando así el tiempo de exploración, aporta la localización anatómica de las lesiones detectadas por la FDG-PET y se plantea la necesidad de administrar contraste oral/IV para optimizar el rendimiento de la técnica^{74,75}.

De esta manera se une la TC, técnica de imagen anatómica de elección en la estadificación y monitorización del tratamiento de los pacientes con linfoma, así como en la planificación de la radioterapia, con la PET-FDG, técnica funcional que permite la detección precoz de la enfermedad, y que permite la caracterización de las lesiones residuales postratamiento, como cicatriciales o neoplásicas. La PET-TC podría mejorar la precisión en la estadificación inicial y la detección de enfermedad residual y recaídas en los pacientes con LH y LNH para, de esta manera, optimizar los esquemas de tratamiento a administrar a cada paciente, evitando las complicaciones de otras técnicas

diagnósticas más agresivas y la toxicidad de quimioterapia y/o radioterapia innecesarias.

Figura 9. Técnica PET/TC

Fusión PET-TC



Townsend D. British J Radiol
2002;75:24-30

Esquema de la técnica PET/TC que combina el escáner PET con el escáner helicoidal e integra en un "software" especial ambas imágenes adquiridas en una sola sesión más rápida que una sesión PET.

La limitada evidencia (Tabla-5), sugiere la superioridad de la PET/TC frente a la TC y la FDG-PET por separado en la estadificación basal y el seguimiento de los pacientes con linfoma.

TABLA-5. RESULTADOS DE LA TÉCNICA COMBINADA PET/TC

ESTUDIO	E	P	ANÁLISIS	Estadificación basal		Reestadificación	
				S%	E%	S%	E%
Freudenberg, 2004 ⁷⁶	R	LNH,LH	Regiones anatómicas	Ns	Ns	91,3	99,1
Freudenberg, 2004 ⁷⁶	R	LNH,LH	Pacientes	Ns	Ns	92,9	100
Schaefer, 2004 ⁷⁷	R	LNH,LH	Pacientes	93% 100% (análisis global)			
Raaanani, 2005 ⁷⁸	R	LNH, LH	Pacientes	PET/TC superior a TC (p=0.0001)			
Rodhes, 2006 ⁷⁹	R	LNH,LH	Pacientes	Ns	Ns	94,7	90,6
La Fougere, 2006 ³⁰	P	LNH,LH	Regiones anatómicas	97,9 %	100%	96,4	100
Schaefer, 2007 ⁸⁰	R	LH	Pacientes	Ns	Ns	100	90,7

E; Tipo de estudio; P: prospectivo; R: retrospectivo; P:tipo de pacientes; LNH: linfoma no Hodgkin; LH: linfoma Hodgkin; S: sensibilidad; E: especificidad;

Sin embargo, faltan estudios prospectivos que aporten datos sobre la superioridad de la técnica combinada en la estadificación basal utilizando el sistema Ann Arbor, su precisión en los distintos tipos histológicos, así como el potencial impacto de la técnica en el manejo clínico y el pronóstico de estos pacientes.

HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS

HIPÓTESIS DE TRABAJO

La técnica combinada PET/TC, realizada en una sola sesión, es superior a la TC y la FDG-PET en la estadificación basal de los pacientes con linfoma no Hodgkin y Linfoma Hodgkin, y puede reemplazar a la TC como método de imagen convencional en el estudio clínico de los mismos.

OBJETIVOS

1. Analizar prospectivamente la precisión de la PET/TC en la estadificación inicial de pacientes diagnosticados de linfoma: comparar la PET/TC, TC y PET como técnicas de imagen en el proceso de estadificación basal y correlacionar las distintas técnicas con la estadificación clínica según el patrón oro.
2. Analizar el impacto clínico de la PET/TC: su influencia en la toma de decisiones terapéuticas al diagnóstico.
3. Evaluar la utilidad de la PET/TC en la detección de la infiltración de la médula ósea
4. Determinar la utilidad de la FDG-PET y la PET/TC en los principales tipos histológicos de linfoma según la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS)

MATERIAL Y MÉTODOS

DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio en dos fases:

1ª Fase: Estudio transversal de tres años de duración (dos para reclutamiento de pacientes), en el que los pacientes diagnosticados de linfoma se van a someter a una prueba de PET/TC para establecer la estadificación de la enfermedad y realizar el análisis de las lesiones.

2ª Fase: Estudio de cohorte con seguimiento de los pacientes durante al menos un año).

SUJETOS DE ESTUDIO

Pacientes diagnosticados, mediante estudio histológico, de linfoma Hodgkin y linfoma no Hodgkin, atendidos en el Hospital La Paz de Madrid correspondientes al área V de la CAM, que cumplan los siguientes criterios de inclusión y ninguno de exclusión:

Criterios de inclusión:

- 1.- Firma del consentimiento informado.
- 2.- Edad comprendida entre 18 y 75 años.
- 3.- Enfermos, varones y mujeres, diagnosticados de neoplasias linfoides:
LH, LNH no tratados previamente.

Criterios de exclusión.

1. Enfermedad renal grave.
2. Enfermedad hepática grave.
3. Enfermedad oncológica o neoplasia previa
4. Enfermedad granulomatosa y/o inflamatoria (tuberculosis, sarcoidosis.)
5. Esperanza de vida inferior a tres meses.
6. Mala situación clínica general. (Performance Status >3. Escala de Zubrod)

7. Sospecha de consumo de drogas de abuso.
8. Test de embarazo positivo.
9. Pacientes con estudio de TC previo diagnóstico.

Criterios de salida:

Retirada del consentimiento informado, en cualquier momento del estudio.

PACIENTES

108 pacientes diagnosticados consecutivamente en el Servicio de Hematología del Hospital Universitario La Paz, fueron incluidos prospectivamente en el estudio en el período comprendido entre Julio de 2004 y Diciembre de 2006. Todos los pacientes estaban diagnosticados de linfoma mediante biopsia de tejido y habían firmado el consentimiento informado de acuerdo con la normativa del Comité Ético del Hospital. Las biopsias de tejido fueron evaluadas por el Servicio de Anatomía Patológica del Hospital y clasificadas de acuerdo con la clasificación de la OMS⁸. Previamente a la elección de tratamiento, a todos los pacientes se les realizó estudio de extensión convencional incluyendo historia clínica, examen físico, analítica completa (hemograma, bioquímica básica, perfil hepático y renal, LDH, $\beta 2$ microglobulina, serologías virales), radiografía de tórax, biopsia de ganglio patológico y de cresta ilíaca, y PET/TC. A cada paciente se le asignó un estadio clínico de acuerdo al sistema AA¹⁵ de estadificación. Asimismo se calcularon los índices pronósticos de cada paciente de acuerdo al IPI¹⁸ en linfomas agresivos, FLIPI¹⁹ (linfomas foliculares) e IP^{20,21} para LH.

Posteriormente a los pacientes con FDG-PET positivo basal se les realizó una reevaluación a mitad de tratamiento y al final del mismo (30-60 días después del último ciclo). A partir de ahí y aunque no constituye un objetivo primario de

este trabajo, hemos analizado, con fines exploratorios, la SG y la SLE de la serie con especial atención al impacto en la supervivencia de la captación residual de FDG durante el tratamiento o al final del mismo así como la asociación de los índices pronósticos con la persistencia de captación de FDG durante el tratamiento o al final del mismo.

PROTOCOLO DE IMAGEN PET/TC

Todos los estudios PET/TC fueron realizados en el mismo Servicio de Medicina Nuclear/Radiodiagnóstico del Hospital e interpretados por el mismo equipo de especialistas. Los pacientes permanecieron en ayunas 4-6 horas antes de la prueba. Inmediatamente después de la administración de una dosis de 370 MBq de ^{18}F FDG vía intravenosa, el paciente realizó reposo durante 45-60 minutos. Durante este tiempo se administró a cada paciente 1500 ml de contraste oral (Gastrographin 3%).

Adquisición de los datos

Todos los datos fueron adquiridos mediante un equipo híbrido PET/TC (Discovery LS; GE Medical Systems) que combina una TC multidetector de 4 coronas (LightSpeed Plus; GE Medical Systems) con un escáner de la PET (Advance Nxi, GE Medical Systems) de 18 anillos de detectores de cristales de germanato de bismuto (BGO). Inicialmente se realizó una TC a bajas dosis (TC DB) y sin contraste yodado intravenoso con los siguientes parámetros: 140 KV, 80 mAs, 0.5 segundos por rotación del “gantry”, anchura del colimador de 2x5 mm y cortes de 5mm con intervalo de reconstrucción de 3 mm. Inmediatamente después de la TC se realizó la PET en dirección caudocraneal con igual campo transversal que la TC. Fueron adquiridos 4 a 6 volúmenes contiguos, cada uno de 14.6 cm de longitud y con una superposición entre volúmenes de 4 cm, durante 16-24 minutos de adquisición. La resolución

espacial final tras la reconstrucción fue de 4.8-6.2 mm. Finalmente, se realizó una TC diagnóstica con contraste a altas dosis (TC Da) con los mismos parámetros que la TC sin contraste a excepción de la intensidad de corriente que varió según un sistema de modulación automática de intensidad, con un máximo de 300 mAs y la administración de contraste intravenoso. Se administraron 140 ml de contraste yodado de baja osmolaridad (Iobutrol, 300 mg de yodo/ml, Guebert) con un caudal de 3 mL/s y un retraso de 50 segundos utilizando un inyector automático (model XD 5500; Ulrich Medical Systems). Las imágenes fueron transferidas a una consola de trabajo (eNTEGRA o XELERIS; GE Medical System) equipada con un programa informático de fusión que permite reformateos multiplanares.

Interpretación de las imágenes

Todas las imágenes de la ^{18}F -FDG PET fueron revisadas por dos especialistas en Medicina Nuclear, realizando lecturas independientes, sin conocimiento de los hallazgos PET/TC. Del mismo modo, dos especialistas en Radiodiagnóstico evaluaron, también de forma independiente entre sí y respecto de la otra especialidad, las imágenes de la TC. Los estudios PET/TC fueron interpretados en conjunto por un radiólogo y un médico nuclear, con casi tres años de experiencia en la nueva modalidad, con acuerdo general en la lectura.

Valoración de la imagen PET. Mediante una valoración visual se ha definido la existencia de focos de incremento metabólico de ^{18}F -FDG (o hipercaptaciones), describiendo su localización y el grado de captación de dichos focos (leve, moderado, intenso). La valoración de la captación del radiotrazador se realizó también por un método semicuantitativo, la SUV (*standardized uptake value* o unidades estandarizadas de captación). La SUV es el cociente entre la concentración de ^{18}F -FDG en el tumor en nCi/g y la dosis inyectada en nCi

dividida por el peso corporal en gramos. Según la localización de las hipercaptaciones y valores de las SUV se han distinguido las captaciones fisiológicas de las patológicas. El software para calcular este índice está disponible en los sistemas de imagen. Tiene, sin embargo limitaciones pues está afectado por muchos factores, como la glucemia, el peso del paciente, el tiempo desde la administración de la FDG y el tamaño y heterogeneidad de las lesiones o el área de interés seleccionada. De ahí que la valoración cuantitativa durante el seguimiento esté sujeta a errores en la interpretación de la respuesta al tratamiento y la mayoría de los autores defiendan la interpretación visual⁸¹.

Valoración de la imagen TC. Para la TC los criterios de malignidad incluían la presencia de adenomegalias, organomegalias, masas o cambios estructurales en un órgano de tamaño normal. Se definió ganglio patológico como aquel con tamaño > de 1 cm en su eje menor en ganglios cervicales y torácicos, > 5 mm en ganglios abdominales, >10 mm en ganglios pélvicos y > 15 mm en ganglios inguinales. El tamaño de las lesiones se estableció utilizando un método bidimensional en la TC.

Valoración de la imagen PET/TC. En la PET/TC se consideró ganglio patológico aquel con actividad metabólica patológica de la ¹⁸F-FDG, independientemente del tamaño, mientras que en ausencia de actividad patológica se consideró el criterio de tamaño o alteración morfológica en la TC. En cuanto a las lesiones extranodales se consideraron positivas si presentaban un aumento en la actividad de la ¹⁸F-FDG con respecto a la actividad de fondo del órgano. En caso de discrepancia, la interpretación final se determinaba por consenso, tanto de los especialistas de Medicina Nuclear como de Radiodiagnóstico.

DEFINICIÓN DEL PATRÓN ORO

La confirmación histológica de infiltración tumoral es el mejor estándar de referencia en oncología. Sin embargo, cuando la infiltración es habitualmente difusa como en los linfomas, la exploración quirúrgica de todas las localizaciones con sospecha de infiltración en base a las técnicas de imagen no es posible por razones prácticas y éticas^{82,83}. Por este motivo, algunos autores establecen el estadio clínico en función de todos los datos disponibles incluidos los de la FDG PET⁴⁰. Este método puede provocar un sesgo en favor de la técnica menos específica según se ha discutido en la literatura⁸². En nuestro estudio se combinaron los datos disponibles del estudio de extensión convencional (clínicos, analíticos, de imagen de la TC y biopsia de tejido si fuera posible) para constituir el patrón oro en la estadificación de los pacientes con LNH y LH. Esta metodología ha sido utilizada previamente por otros autores para establecer el estadio clínico verdadero^{79,84-86}. Asimismo, todas las discrepancias entre PET/TC y PET o TC fueron evaluadas durante el seguimiento (después de 2 ó 3 ciclos de quimioterapia y al final del tratamiento) para valorar si existía modificación de la lesión indicando, retrospectivamente, si dichas lesiones se debían o no a infiltración por linfoma (confirmación por el seguimiento).

ANÁLISIS DE LOS DATOS

La precisión en la detección de localizaciones afectas por linfoma se calculó comparando los resultados de los estudios PET/TC y los estudios TC y PET entre sí y con el *patrón oro*, definido anteriormente, en las siguientes regiones: cervical, torácica y abdominal-pélvica. Para cada grupo, se calculó el número de localizaciones afectas. Posteriormente, se evaluaron las siguientes localizaciones extranodales: pulmonar, hepática, gastrointestinal,

genitourinaria, hueso, médula ósea y otras. Los hallazgos en cada localización se clasificaron como positivo (2), indeterminado (1) o negativo (0) para la infiltración por linfoma. Finalmente se calculó el estadio clínico AA de cada paciente utilizando como técnica de imagen la TC, la PET o la PET/TC. Los resultados con estas tres técnicas de imagen fueron comparados con el *estadio clínico verdadero*, descrito anteriormente.

PROTOCOLOS DE TRATAMIENTO

Linfomas no Hodgkin agresivos. Los esquemas de tratamiento se basaron en quimioterapia tipo R-CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisona, rituximab), 3 ó 4 ciclos en pacientes en estadio I seguido de radioterapia en campo afecto. Los pacientes con estadios II a IV recibieron poliquimioterapia con esquemas tipo R-CHOP o esquemas con mayor intensidad de dosis (HyperCVAD-R: ciclofosfamida, adriamicina, doxorubicina, dexametasona, metotrexate, arabinósido de citosina, rituximab; ProMACE-R: prednisona, metotrexate, adriamicina, ciclofosfamida, etopósido, rituximab), seguidos de autotransplante de progenitores hematopoyéticos en pacientes con IPI ≥ 3 .

Linfomas no Hodgkin indolentes. Los esquemas de tratamiento se basaron en regímenes con fludarabina en monoterapia o combinada (mitoxantrone, dexametasona, ciclofosfamida) y rituximab, recibiendo 3 a 6 ciclos en función del estadio clínico.

Linfomas Hodgkin. En estadios precoces (I-IIA) se administró poliquimioterapia tipo ABVD (adriamicina, bleomicina, vinblastina y dacarbazina), 3 ó 4 ciclos seguida de radioterapia en campo afecto. Los pacientes con estadios avanzados (IIB, III, IV) recibieron poliquimioterapia tipo ABVD, 6 ciclos o esquemas tipo BEACOPP. (bleomicina, ciclofosfamida, adriamicina, etopósido,

prednisona, procarbazona, vincristina) dependiendo de los factores pronósticos. A todos los pacientes se les realizó PET/TC de reevaluación durante el tratamiento y al final de tratamiento de primera línea.

Criterios de respuesta

La respuesta al tratamiento de primera línea fue evaluada según los criterios de respuesta del “International Working Group” revisados⁸⁷ que combinan los criterios de respuesta descritos previamente⁸⁸, con los resultados de la FDG-PET.

MÉTODO ESTADÍSTICO

El análisis estadístico se realizó en el Servicio de Bioestadística del Hospital Universitario La Paz con el programa estadístico SPSS (programa estadístico para ciencias sociales), Windows versión 9.0 (SPSS Inc).

La *descripción de los datos cualitativos* se realizó en forma de frecuencias absolutas y porcentajes y la de los datos cuantitativos mediante media \pm desviación típica, mediana, mínimo y máximo según las características de los mismos.

La concordancia entre las técnicas PET, TC y PET/TC se ha analizado mediante el *índice kappa de concordancia* con un intervalo de confianza (IC) 95%. El índice kappa de concordancia, propuesto originalmente por Cohen en 1960⁸⁹ y generalizado por Fleiss⁹⁰, mide el grado de acuerdo entre varios métodos que clasifican al paciente según una serie de posibilidades o categorías mutuamente excluyentes. Con el fin de determinar hasta qué punto la concordancia observada es superior a la que es esperable obtener por puro azar, se define el índice de concordancia kappa de la siguiente manera:

$$\kappa = \frac{p_o - p_e}{1 - p_e}$$

Donde p_o es la *proporción de concordancia observada* (en tanto por 1), y p_e es la *proporción de concordancia esperada por puro azar*. En caso de acuerdo perfecto la proporción de concordancia será 1, por lo que $1 - p_e$ representa el margen de acuerdo posible no atribuible al azar. De ese margen nosotros observamos probablemente sólo una parte, $p_o - p_e$, salvo que haya acuerdo perfecto $p_o = 1$. Los márgenes para valorar el grado de acuerdo en función del índice kappa se han establecido según la escala de Landis y Koch⁹¹ donde una correlación baja es aquella entre 0,2-0,4, moderada o discreta entre 0,4-0,6, buena o notable entre 0,6-0,8 y muy buena por encima de 0,8.

Las discrepancias entre técnicas se han analizado mediante el test de simetría de McNemar y la asociación entre FDG-PET a mitad de tratamiento y los índices pronósticos se estudió con el test exacto de Fisher.

Todas las pruebas estadísticas se han considerado bilaterales y como valores significativos, aquellos p inferiores 0.05.

Finalmente, se estimó la supervivencia global (SG) y la supervivencia libre de enfermedad (SLE) de la serie mediante el método de Kaplan-Meier⁹². Al comparar las curvas entre diferentes grupos se utilizó el estadístico “logrank test”⁹³

RESULTADOS

CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES

108 pacientes, 64 mujeres y 44 hombres, de edades comprendidas entre 18 y 75 años (media 50 años) han sido incluidos en el estudio. Setenta y seis pacientes fueron diagnosticados de LNH y 32 pacientes de LH. En la Tabla-6 se resumen los distintos subtipos histológicos de acuerdo a la clasificación de la OMS⁸. En los LNH, la frecuencia de los principales subtipos histológicos es superponible a la descrita en la literatura (LNHBDCG 36 % y Linfoma Folicular el 18%). Los demás subtipos se presentan en porcentajes menores al 10%. Las variantes clásicas del LH constituyen el 96% del total. En conjunto, en nuestra serie, LH, LNHBDCG y LF constituyen el 68% de los pacientes. Desde el punto de vista clínico, el 35% de los casos constituyen linfomas de curso indolente, 56% son linfomas de curso agresivo y únicamente un 9% constituyen linfomas de curso muy agresivo. De nuevo, los porcentajes son superponibles a los descritos en la literatura. Según el *patrón oro*, se identificaron los siguientes estadios (Tabla-7): de los 31 pacientes con LH clásico, 17 presentaban estadio II, 4 estadio III y 10 pacientes estadio IV. El único paciente con LH de predominio linfocítico era estadio III al diagnóstico. Por otro lado, 7 pacientes con LNH presentaron estadio I, 11 estadio II, 6 estadio III y 52 estadio IV (de éstos, en 28 existía infiltración de MO y/o SP como causa de estadio IV). Al aplicar los *índices pronósticos*, observamos en LNH agresivos un IPI 4-5 en 6 pacientes, IPI 2-3 en 22 pacientes e IPI 0-1 en 10 pacientes. En los LNH indolentes, aplicamos el IPI para linfomas foliculares (FLIPI) siendo 0 en 2 pacientes, 1 en 2 pacientes, 2 en 7 pacientes y 3 en 1 paciente. No existen en nuestra serie pacientes con FLIPI alto (4-5). Por último, de los 31 pacientes con variantes clásicas de LH, 11 pacientes presentaban un $IP \geq 3$ (1 paciente con estadio precoz y 10 pacientes con estadio avanzado).

Tabla-6. CLASIFICACIÓN HISTOLÓGICA DE LOS PACIENTES

PACIENTES	LNH		LH	
N	76		32	
Subtipo histológico	L. Difuso de célula grande	28	Clásico tipo EN	27
	L. Folicular indolente	12	Clásico tipo CM	2
	L. Folicular grado 3	2		
	L. de la zona marginal esplénico	9	Clásico rico en linfocitos	2
	L. Linfocítico de célula pequeña	4	De predominio linfocítico	1
	L. de células del manto	4		
	L. Burkitt	4		
	L. primario mediastínico	2		
	L. T periférico	2		
	L. linfoplasmocítico	2		
	L. plasmocítico	1		
	L. de la zona marginal nodal	1		
	L. MALT	1		
	L. linfoblástico T	1		
	L. linfoblástico NK	1		
	L. angioinmunoblástico T	1		
	L. anaplásico T	1		

LNH: linfoma no Hodgkin; LH: linfoma Hodgkin; MALT: linfoma de la zona marginal de tejido linfoide asociado a mucosas; NK: células "natural killer"; EN: esclerosis nodular; CM: celularidad mixta.

TABLA-7: ESTADIOS CLÍNICOS “GOLD STANDARD”

LNH	N	ESTADIO AA		LH	N	ESTADIO AA	
L. Difuso de célula grande	28	I	4	Clásico tipo EN	27	I	0
		II	7			II	15
		III	2			III	3
		IV	15			IV	9
L. Folicular	14	I	2	Clásico tipo CM	2	II	1
		II	3			IV	1
		III	2				
		IV	7				
L. de la zona marginal esplénico	9	IV	9	Clásico rico en linfocitos	2	II	1
						III	1
L. Linfocítico de célula pequeña	4	IV	4	De predominio linfocítico	1	III	1
L. de células del manto	4	IV	4				
L. Burkitt	4	II	1				
		IV	3				
L. primario mediastínico	2	IV	1				
		I	1				
L. T periférico	2	IV	2				
L. linfoplasmocítico	2	IV	2				
L. plasmocítico	1	IV	1				
L. de la zona marginal nodal	1	III	1				
L. MALT	1	IV	1				
L. linfoblástico T	1	IV	1				
L. linfoblástico NK	1	IV	1				
L. angioinmunoblástico T	1	III	1				
L. anaplásico T	1	IV	1				

LNH: linfoma no Hodgkin; LH: linfoma Hodgkin; MALT: linfoma de la zona marginal de tejido linfoide asociado a mucosas; NK: células “natural killer”; EN: esclerosis nodular; CM: celularidad mixta; AA: Estadios Ann Arbor

PRECISIÓN DE LA PET/TC EN LA ESTADIFICACIÓN INICIAL. COMPARACIÓN PET/TC, TC Y PET COMO TÉCNICAS DE IMAGEN EN EL PROCESO DE ESTADIFICACIÓN BASAL.

108 pacientes fueron incluidos en el análisis de estadificación inicial comparando el Patrón oro y los algoritmos diagnósticos que incluían PET, PET/TC a dosis bajas (PET/TC DB) y PET/TC a dosis altas (PET/TC DA). Encontramos una correlación estadísticamente significativa entre el patrón oro, descrito previamente y tres de los cuatro algoritmos diagnósticos, (TC, PET/TC DB y PET/TC DA) con $\kappa = 0.493$ ($p < 0.001$) para la TC, $\kappa = 0,65$ ($p = 0.007$) para la PET/TC DB y $\kappa = 0.645$ ($p = 0.035$) para la PET/TC DA. Asimismo encontramos una concordancia casi completa entre la PET/TC DB y PET/TC DA con $\kappa = 0.97$ ($p < 0.001$). El único algoritmo diagnóstico que no alcanzó una correlación estadísticamente significativa con el patrón oro, $\kappa = 0.467$ ($p = 0.29$), es el que utiliza la PET aislada como técnica de imagen.

Patrón oro y TC: La TC correctamente estadifica el 63% de los pacientes (68 pacientes). Destaca la correcta estadificación de todos los casos con estadio I (4 LNHBDCG, 2 L. Folicular y 1 L. Mediastínico) y III (1L. Angioinmunoblástico, 5 L.Hodgkin, 2 LNHBDCG, 2 L.Folicular , 1 LZM) y el 89% de los casos con estadio II (25 pacientes: 1L. Burkitt, 6 LNHBDCG, 3 L.Folicular, 15 L. Hodgkin). Sin embargo, la TC como técnica de imagen, estadifica correctamente, sólo el 38% de los pacientes con estadio IV. Se objetivaron discrepancias en 39 pacientes, de los cuales 38 hubieran sido erróneamente asignados a un estadio inferior mediante la TC (38 pacientes con estadio IV a los que la TC asignó estadio I en 2 casos, estadio II en 16 casos y estadio III en 20 casos. Solamente en un caso, la TC asignó un estadio superior al patrón oro (estadio IV para la TC que era estadio II según el patrón oro). Si analizamos las

discrepancias, de los pacientes con estadio II verdadero, 2 pacientes con LH hubieran sido mal categorizados como estadio I con la TC, lo cual no modificaría su tratamiento significativamente, pero 1 paciente con estadio II hubiera recibido tratamiento más agresivo al ser categorizada por la TC como estadio IV. Se trata de una paciente con LNHBDCG con sospecha de infiltración hepática por TC que no se confirma en el seguimiento. Del mismo modo, de los pacientes con estadio IV verdadero, 38 pacientes hubieran sido categorizados como estadio I (2 casos), II (16 casos) ó III (20 casos). De éstos, en 22 pacientes la causa de estadio IV era la infiltración de MO. La TC no detecta ningún caso de infiltración de MO pero tampoco infiltración extranodal en 16 pacientes: gástrica (L. Burkitt, L. Anaplásico T), Tiroides (L.Folicular), sigma, adrenal, base de lengua y parótida (LNHBDCG, L. Folicular), pared torácica (L. Primario mediastínico), pulmón (L. Anaplásico T y LH), hígado (LH), tejido celular subcutáneo (LLCP), hueso (L.Folicular y LNHBDCG). Cabe destacar que en 6 pacientes la errónea categorización a estadio I y II siendo estadio IV tiene implicación terapéutica.

Patrón oro y PET. La estadificación de los pacientes utilizando como única técnica de imagen la PET se caracterizó por un 11,1% de falsos negativos (12 pacientes) por la ausencia de captación de 4 pacientes con LZM esplénico, 1 paciente con LZM extranodal (MALT), 3 pacientes con LNH folicular, 1 paciente con linfoma de células del manto (LCM), 1 paciente con LNHBDCG, 1 paciente con LH tipo EN y 1 paciente con LNH plasmocítico. Si eliminamos estos casos, observamos concordancia entre el *patrón oro* y el algoritmo diagnóstico utilizando la PET en el 65.6% de los casos (63 pacientes) con $\kappa = 0.467$ ($p=0.29$). La PET asignó estadios superiores al patrón oro a 13 pacientes e inferior a 20 pacientes: 3 pacientes con estadio I según el patrón oro eran clasificados como estadio II en dos casos (LNHBDCG y L. Mediastínico) y IV

en 1 caso (L. Folicular) en la PET, 6 pacientes estadio II según el patrón oro eran estadio III (2 casos: L. Burkitt y LH) y IV (4 casos: LH 2, LNHBDCG, L. Folicular) para la PET, 4 pacientes estadio III según el patrón oro eran estadio IV en la PET (LH 2, LZM, L. Folicular). De los 20 pacientes asignados a un estadio inferior, 18 pacientes eran estadio IV verdadero siendo asignados a estadio I (3 casos: LZM, LCM, L. Linfoplasmocítico), II (4 casos: LLC. L. Folicular, L. Mediastínico, LCM) y III (11 casos: 4 LNHBDCG, 2 L. Folicular, 2 LNHTP, 1 LCM, 1 LLC, 1 LZM esplénico), y dos pacientes con estadio II según el patrón oro eran estadio I para la PET (LNHBDCG 2). Analizando los grupos histológicos más frecuentes, la PET estadifica correctamente el 78% de los LH, el 57% de los LNHBDCG y el 35% de los L. Foliculares.

Patrón oro y PET/TC a dosis bajas (PET/TC DB). La estadificación con PET/TC DB presentó un 0.9% de falsos negativos (1 caso de LZM extranodal tipo MALT). Para el resto de la serie, se observó concordancia en el 77,5% de los casos (83 pacientes) entre la PET/TC DB y el patrón oro con una $\kappa = 0,65$ ($p=0.007$). Cinco pacientes fueron erróneamente categorizados en estadios superiores por la PET/TC DB (todos a estadio IV, siendo estadio I y III en 1 caso respectivamente y II en 3 casos) y 19 casos en estadios inferiores: 19 pacientes con estadio clínico verdadero IV que en PET/TC DB eran estadio I (1 caso), II (5 casos) estadio III (13 casos).

Patrón oro y PET/TC DA (TABLA-8): Con esta técnica, observamos también una buena concordancia con el patrón oro con una correcta estadificación en el 77,2% de los casos (78 pacientes), con $\kappa = 0.645$ ($p=0.035$), y sin falsos negativos. Se objetivaron discrepancias en 23 pacientes, de los cuales 6 hubieran sido erróneamente asignados a un estadio superior mediante la PET/TC DA (5 pacientes asignados a estadio IV con la PET/TC DA que eran estadio clínico verdadero II en 3 casos y estadio I y III en 1 caso

respectivamente según el patrón oro y 1 paciente estadio III en PET/TC DA que era estadio clínico verdadero II según el patrón oro), y 17 pacientes a un estadio inferior (los 17 con estadio IV a los que la PET/TC DA asignó estadio III en 11 casos, estadio II en 5 casos y estadio I en un caso). Hay que destacar que, de los 17 pacientes con estadio clínico verdadero IV, en 15 la causa de clasificación como estadio IV fue infiltración de MO y/o SP no detectada con PET/TC DA (ver Tabla-8) mientras que en 3 pacientes la PET/TC DA detectaba infiltración de MO no confirmada en biopsia. En 7 pacientes no se pudo realizar la fusión PET/TC DA al no poder administrarse el contraste iodado por alergia al mismo o pérdida del acceso venoso e imposibilidad para canalizarlo de nuevo. En estos pacientes solamente disponemos de las imágenes PET/TC DB. Con la PET/TC DA se encontraron, como hallazgos adicionales, una trombosis venosa profunda de vena yugular interna en 3 pacientes, una trombosis venosa profunda en vena femoral en 1 paciente, un aneurisma de arteria carótida interna derecha supraclinoidea en 1 paciente, y un caso de pielonefritis focal. Todos estos hallazgos se hicieron con el componente TC con contraste intravenoso y si bien no modificaron el estudio de extensión del paciente sí contribuyeron al diagnóstico clínico del mismo.

TABLA-8: DISCREPANCIAS PET/TC DA Y “GOLD STANDARD” EN LA ESTADIFICACIÓN

CASO	DIAGNÓSTICO	ESTADIO GOLD	ESTADIO PET/TC DA	CAUSA FALSO POSITIVO/NEGATIVO
15	LNHBDCG	I	IV	Cóccix
21	LH EN	II	III	Hilio esplénico
11	LNHBDCG	II	IV	Vértebra lumbar
35	LH EN	II	IV	MO en PET
73	LNHBDCG	II	IV	MO en PET
46	LH EN	III	IV	MO en PET
95	LNHZM esplénico	IV	I	Infiltración MO/SP
13	LNHZM esplénico	IV	II	Infiltración MO/SP
14	LNHZM esplénico	IV	II	Infiltración MO/SP
23	LNHZM esplénico	IV	II	Infiltración MO/SP
43	LNHBDCG	IV	II	Infiltración MO
105	L. Plasmocítico	IV	II	Infiltración MO
8	LLCP	IV	III	Infiltración MO
40	LH CM	IV	III	Nódulos pulmonares
44	LNHZM esplénico	IV	III	Infiltración MO
49	LH EN	IV	III	Infiltración MO
55	LLCP	IV	III	Infiltración MO
68	LNHZM esplénico	IV	III	Infiltración MO/SP
69	LCM	IV	III	Infiltración MO/SP
71	L. FOLICULAR	IV	III	Infiltración MO
89	LCM	IV	III	Infiltración MO
91	L. FOLICULAR	IV	III	Pared torácica infiltrada
97	LNHBDCG	IV	III	Infiltración MO

LNHBDCG: linfoma no hodgkin B difuso de célula grande; LH EN: linfoma Hodgkin tipo esclerosis nodular; LH CM: linfoma Hodgkin tipo celularidad mixta; LNHZM: linfoma no Hodgkin de la zona marginal; LLCP: linfoma linfocítico de célula pequeña; LCM: linfoma de células del manto

Las distintas técnicas también han sido comparadas entre sí destacando la **concordancia casi perfecta entre la PET/TC DB y PET/TC DA** como hemos mencionado anteriormente. Así, ambas técnicas concuerdan en la estadificación del 98% de los pacientes (98 casos) con $\kappa = 0.97$ ($p < 0.001$) discrepando en la estadificación de dos pacientes: 1 paciente con LH EN estadio II verdadero al que la PET/TC DA asigna erróneamente estadio III, siendo correctamente estatificado por la PET/TC DB y 1 paciente con LNHTP estadio IV verdadero correctamente estatificado por la PET/TC DA al que la PET/TC DB asigna un estadio III erróneo. Por otra parte, **TC y PET/TC DA** concuerdan en la estadificación del 72,2% de los casos (73 pacientes) con $\kappa = 0.61$ ($p < 0.001$). La TC presenta 39 casos (36%) discrepantes con el patrón oro frente a la PET/TC DA en la que las discrepancias con el estadio clínico verdadero son 23 casos (22,7%). Comparando ambas técnicas entre sí, la PET/TC DA asigna estadios superiores a la TC en 26 de los 28 pacientes discrepantes. **TC y PET/TC DB** concuerdan en la estadificación del 71% de los casos (76 pacientes). con $\kappa = 0.59$ ($p < 0.001$). La PET/TC DB asigna estadios superiores a la TC en 28 de los 31 casos discrepantes.

Si comparamos con la **PET**, la **PET/TC DB** concuerda en el 68% de los pacientes (66 casos) con $\kappa = 0.53$ ($p = 0.85$). En 12 pacientes no se pudo realizar la comparación por no captar la FDG. De los 30 casos discrepantes, 16 fueron asignados a estadios superiores a la PET por la PET/TC DB y 14 a estadios inferiores. La **PET/TC DA** concuerda en la estadificación con la **PET** en 59 pacientes (66,2%) con una con $\kappa = 0.48$ ($p = 0.85$). En 19 pacientes no se pudo hacer el análisis por ausencia de captación de la FDG (12 casos) e imposibilidad de administrar contraste (7 casos). De los 30 casos discrepantes, la PET/TC DA asigna estadios superiores a la PET en 16 casos e inferiores en

14 casos. Finalmente, **TC y PET** concuerdan en la estadificación del 53% de los casos (51 pacientes) con $\kappa = 0.35$ ($p=0.002$). De los 45 casos discrepantes, la PET asigna estadios superiores a la TC en 33 pacientes e inferiores a 12 pacientes.

IMPACTO CLÍNICO DE LA PET/TC: SU INFLUENCIA EN LA TOMA DE DECISIONES TERAPÉUTICAS.

La PET/TC DA utilizada como técnica de imagen convencional implicaría un cambio erróneo de tratamiento en 5 pacientes (4,9%). Tres pacientes con LNHBDG en los que la PET/TC DA detecta enfermedad en hueso y MO (no confirmada en biopsia y/o seguimiento) y 2 pacientes con LH por afectación nodal abdominal no confirmada en seguimiento en un caso y MO no confirmada en la BMO en 1 caso (Tabla-9). Los 5 pacientes hubieran sido asignados erróneamente a esquemas de tratamiento más agresivos.

Por otra parte, analizando las 39 discrepancias entre la TC y el patrón oro en la estadificación descritas en el apartado anterior, en 9 pacientes (8,3%) la TC como técnica de imagen convencional habría supuesto un tratamiento erróneo (menos agresivo en 8 casos y más agresivo en 1 caso). Sin embargo, con la PET/TC DA, 9 de los 9 pacientes (100%) hubieran sido correctamente estadificados y por lo tanto hubieran recibido un correcto tratamiento (ver Tabla-9).

TABLA-9: IMPACTO CLÍNICO DE LA ESTADIFICACIÓN CON PET/TC DA

PET/TC DA				
CASO	DIAGNÓSTICO	ESTADIO GOLD	ESTADIO PET/TC DA	CAUSA FALSO POSITIVO/NEGATIVO
15	LNHBDCG	I	IV	Cóccix
21	LH EN	II	III	Hilio esplénico
11	LNHBDCG	II	IV	Vértebra lumbar
35	LH EN	II	IV	MO en PET
73	LNHBDCG	II	IV	MO en PET
PET/TC DA RESPECTO A TC				
CASO	DIAGNÓSTICO	ESTADIO GOLD	ESTADIO TC	ESTADIO PET/TC DA
1	L.Burkitt	IV	II	IV
4	LNHBDCG	IV	II	IV
16	LNHBDCG	IV	II	IV
24	LNHB mediastínico	IV	II	IV
32	L.Folicular	IV	I	IV
41	LNHBDCG	II	IV	II
42	L.NH anaplásico T	IV	II	IV
58	L. linfoblástico T/NK	IV	II	IV
62	LH EN	IV	II	IV

LNHBDCG: linfoma no hodgkin B difuso de célula grande; LH EN: linfoma Hodgkin tipo esclerosis nodular; L. Burkitt: linfoma tipo Burkitt; MO: médula ósea

FDG-PET EN LA DETECCIÓN DE INFILTRACIÓN DE MÉDULA ÓSEA POR LINFOMA

Mediante la biopsia de MO se detectó infiltración en 31 pacientes (28,7%): 29 pacientes con LNH: LNHBDCG (5), L. Folicular indolente (5), L. Linfoplasmocítico (1), LCM (4), L. Linfoplasmocítico (1), LNHTP (1), LNHZM (8), LLCP (4) y 2 pacientes con LH EN. De éstos la FDG-PET (Tabla-10) detecta infiltración en 10 pacientes (32%): LNHBDCG (1), LZM (3), L. Linfoplasmocítico (1), L. Folicular (3), LLCP (1), LH EN (1). Sin embargo en dos casos, 1 LZM y 1 L. Folicular la captación es dudosa (se detecta infiltración focal escasa).

Por otra parte, en 9 de los 77 pacientes con BMO negativa (11,7%), la FDG-PET detecta erróneamente infiltración de la MO: 3 pacientes con LNHBDCG, 1 paciente con L.Burkitt, 1 paciente con L.linfoblástico NK y 4 pacientes con LH tipo EN.

TABLA-10: FDG-PET EN EL ESTUDIO DE MÉDULA OSEA

CASO	DIAGNÓSTICO	BMO	FDG-PET EN MO
2	LNHBDCG	POS	POS
26	LH EN	POS	POS
33	LZM	POS	POS
63	LLCP	POS	POS
68	LZM	POS	IND
71	L.FOLICULAR	POS	IND
85	LZM	POS	POS
90	L. FOLICULAR	POS	POS
92	L. LINFOPLASMOCÍTICO	POS	POS
103	L.FOLICULAR	POS	POS

LNHBDCG: linfoma no hodgkin B difuso de célula grande; LH EN: linfoma Hodgkin tipo esclerosis nodular; LZM: LNH de la zona marginal; BMO: biopsia de médula ósea. POS: positivo; NEG: negativo; IND: indeterminado en las dos lecturas independientes.

TC Y FDG-PET EN LOS DISTINTOS SUBTIPOS HISTOLÓGICOS.

Si analizamos los subtipos histológicos más frecuentes, la TC correctamente estadifica el 67% de los LNHBDCG sobre todo los estadios precoces. Las discrepancias con el patrón oro se objetivan en estadios avanzados por afectación extranodal no detectada por la TC. Igualmente, el 81% de los LH son correctamente estadificados por la TC. De nuevo las discrepancias son en estadios avanzados por no detectar infiltración extranodal (MO u otro tipo). En los pacientes con L. Folicular, la TC correctamente estadifica únicamente el 57%, aquellos con estadios I, II y III. Sin embargo, 6 de los 7 pacientes con estadio IV son incorrectamente estadificados porque no detecta infiltración de MO en 3 casos y de otros órganos en 3 casos (parótida, tiroides y hueso).

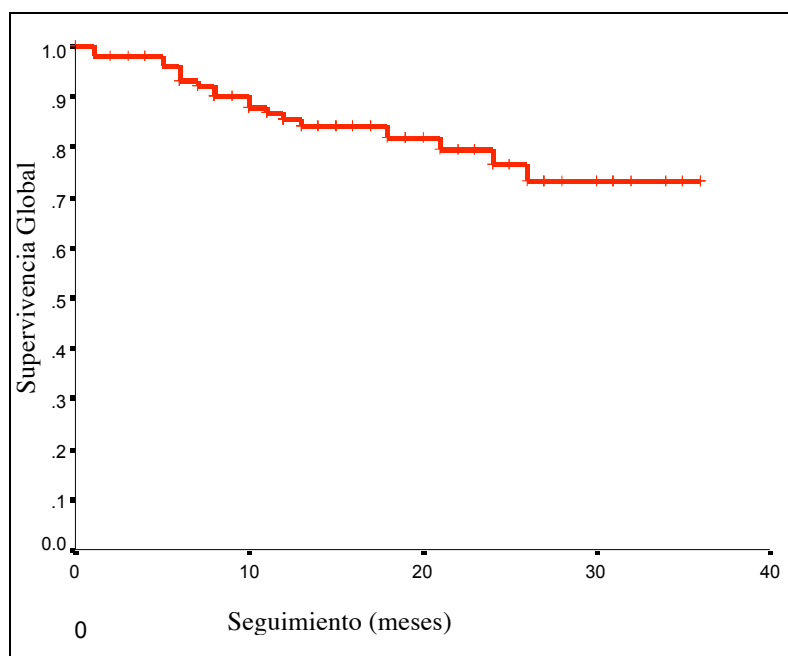
Por otra parte, el 88.8% de los pacientes de la serie (96 casos) mostró avidéz por la FDG en el estudio basal: 96% de los pacientes con LNHBDCG, el 78%

de los L.Foliculares, el 55% de los LZM y el 96% de los pacientes con LH. Sin embargo en 12 pacientes no hubo captación de la FDG por lo que no pudieron ser incluidos en el algoritmo diagnóstico con FDG-PET: once pacientes con LNH y 1 paciente con LH tipo EN. De los LNH sólo dos casos eran LNH agresivos (1 LNHBDCG y 1 LCM), mientras que los nueve casos restantes eran subtipos indolentes (1 MALT gástrico, 3 L. Folicular, 1 L. Plasmocítico y 4 LZM esplénico). Con la PET/TC DB solamente en 1 caso con LNH MALT gástrico no se detectó enfermedad en el estudio basal. La PET/TC DA sin embargo, detectó el 100% de los casos.

SEGUIMIENTO DE LOS PACIENTES: SUPERVIVENCIA GLOBAL Y SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD

Hasta el momento del análisis de los datos el seguimiento medio de nuestra serie ha sido 16,23 meses \pm 9,5 con una mediana de seguimiento de 14 meses (rango 1-36 meses). La supervivencia global a los 24 meses es 76,6% (\pm 5,43%) (Fig. 10), siendo el tiempo estimado de supervivencia global 30 meses (IC95% 28-32).

Figura 10. CURVA DE KAPLAN-MEIER DE SG DE LA SERIE



Diecinueve pacientes han fallecido desde el inicio del reclutamiento hasta el análisis de los datos. Las causas de *exitus* se detallan en la Tabla-10. Doce pacientes fallecidos tenían >65 años en el momento del diagnóstico. De los 7 pacientes restantes 2 casos presentaban LNH relacionado con el VIH, 3 pacientes con L. Anaplásico y LNHBDCG (2 casos) presentaron refractariedad primaria sin alcanzar remisión completa (RC) en ningún momento, y en dos casos se trataba de transformación a LNH agresivo, bien desde el momento diagnóstico o durante la evolución

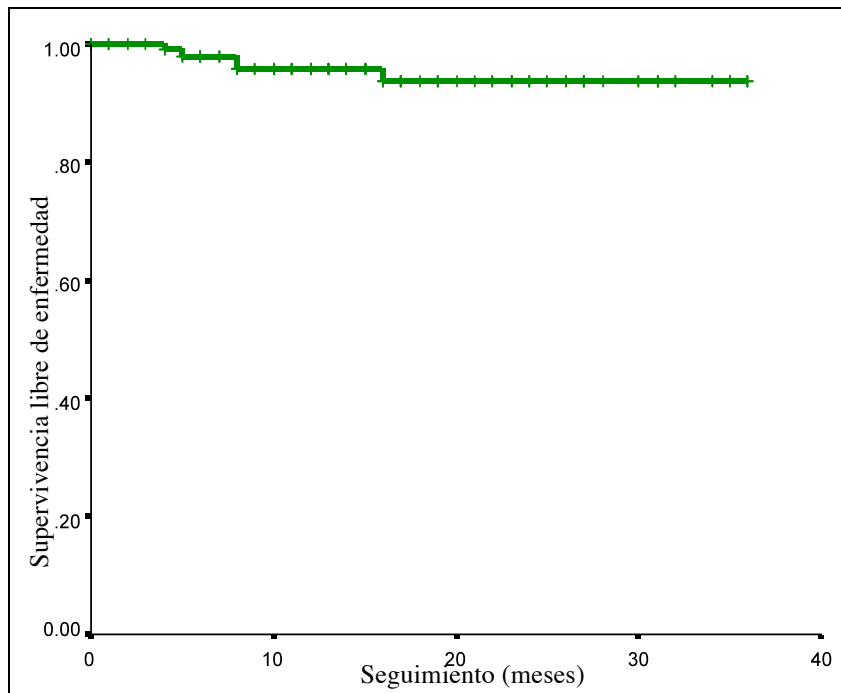
TABLA-10: CAUSAS DE EXITUS

CASO	DIAGNÓSTICO	ESTADIO	CAUSA EXITUS
1	L Burkitt	IV B	Progresión
2	LNHBDCG	IV B	Progresión
4	LNHBDCG	IV B	Recidiva
5	LNHBDCG	IV	Progresión
7	LNH T periférico	IV B	Progresión
8	L. Linfocítico de célula pequeña	IV	Progresión
18	LNHBDCG	IV	Toxicidad tratamiento
20	LNHBDCG	IV	MRT
24	LNH T periférico	IV	Sepsis
29	LNHBDCG	IV	Progresión
46	LNH anaplásico	IV	MRT
49	LH predominio linfocítico	III	Sepsis
51	LNH de células del manto	IV	Recidiva
55	LH clásico rico en linfocitos	III	Sepsis
64	LNH folicular	III	Suboclusión intestinal
67	L. linfocítico de célula pequeña	IV	Progresión
76	L. Folicular	IV	Transformación a L. Agresivo
99	L. Linfoplasmocítico	IV	Recidiva
105	LNHBDCG	IV	Recidiva

L: linfoma; LNHBDCG: linfoma no hodgkin B difuso de célula grande; LH: linfoma Hodgkin L. Burkitt: linfoma tipo Burkitt. MRT: mortalidad relacionada con el trasplante.

El tiempo estimado libre de recidiva en nuestra serie es de 34 meses con IC95% (33-36). La SLE a los 24 meses es 93,7% ($\pm 2,9\%$). Cinco pacientes han recidivado durante el período de seguimiento como se muestra en la Fig 11.

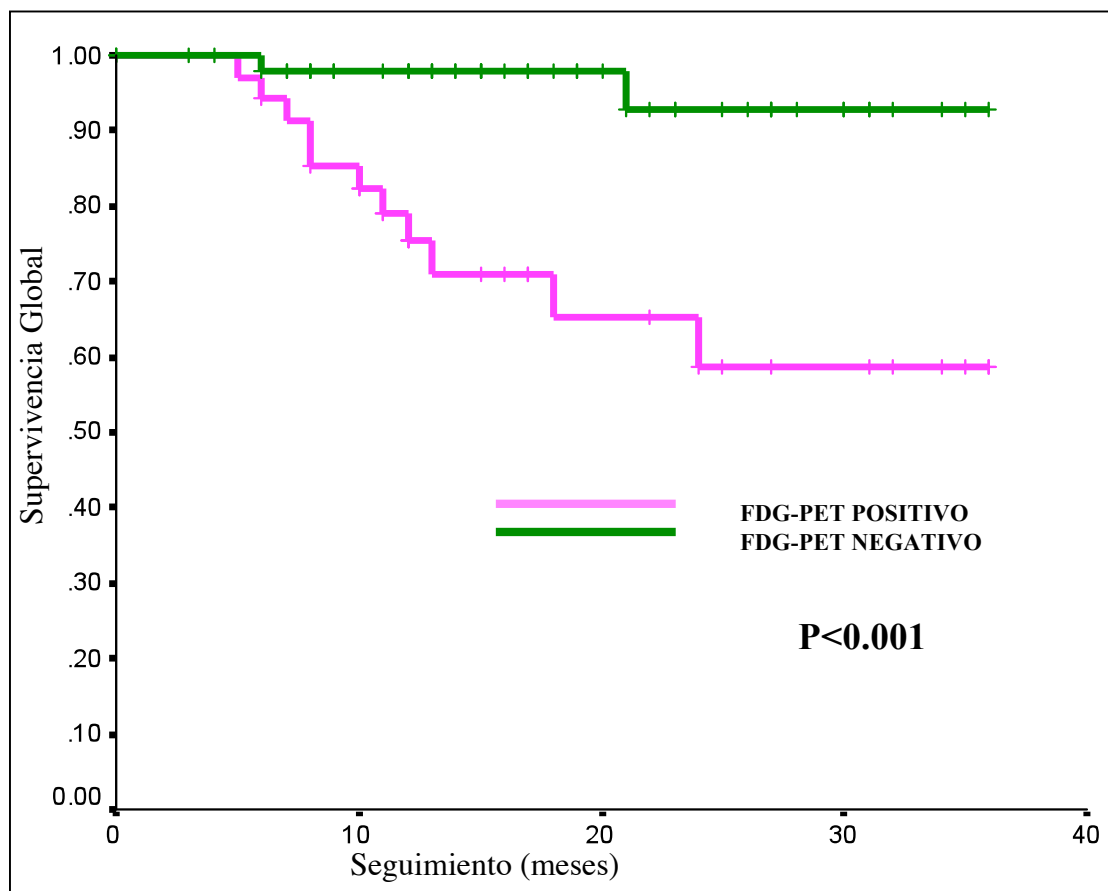
Figura 11. CURVA DE KAPLAN-MEIER DE SLE DE LA SERIE



IMPACTO DE LA FDG-PET DURANTE EL TRATAMIENTO EN LA SG Y SLE

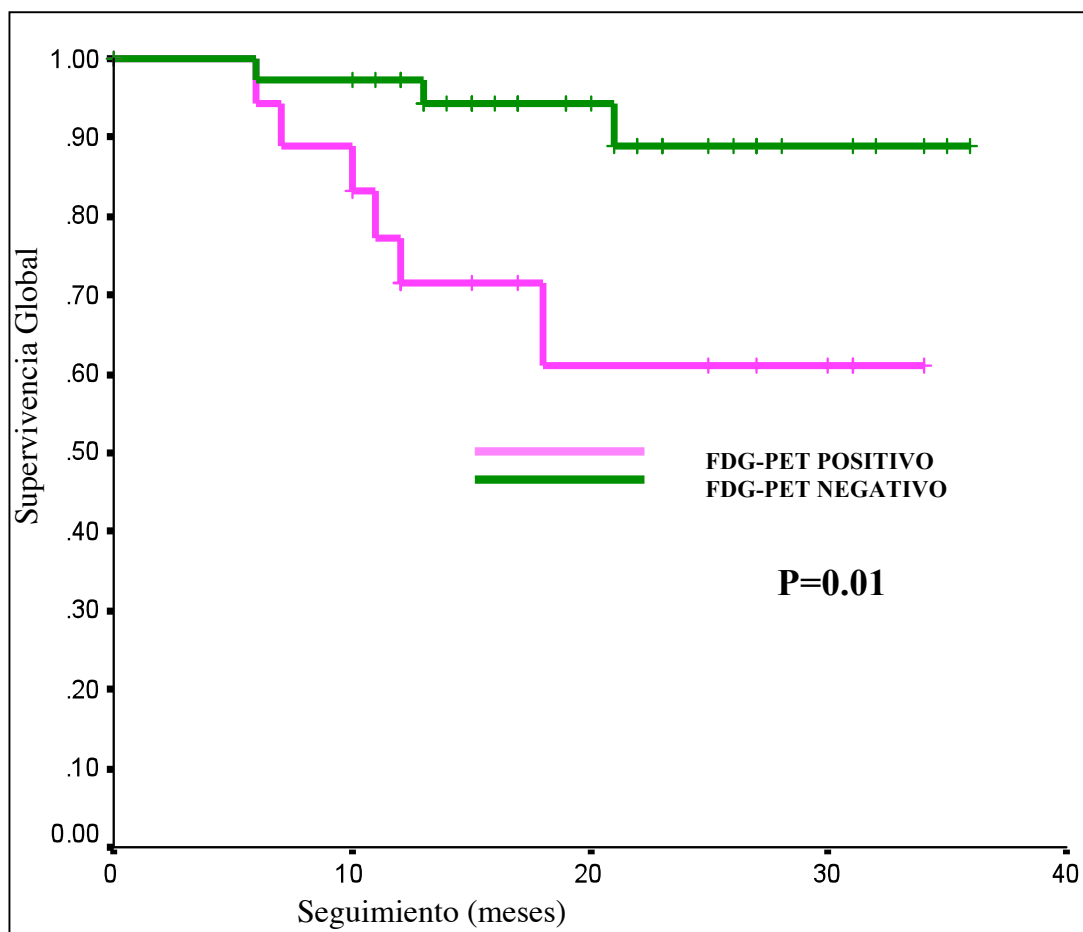
Hemos analizado la SG Y SLE en los pacientes con PET positiva realizado a mitad del tratamiento (PET2) y PET positiva al final del tratamiento (PETFi). De los 87 pacientes a los que se realizó PET2, En 52 pacientes la PET fue negativa. De éstos sólo han fallecido 2 pacientes (SG 96%). De los 35 pacientes con PET2 positivo, 11 han fallecido (SG 68%) ($p < 0.001$) (Fig.12).

Figura 12. SUPERVIVENCIA GLOBAL FDG-PET2



Igualmente al analizar los pacientes con PETFi positivo, de los 57 pacientes incluidos en el análisis, en 38 éste fue negativo y en 19 fue positivo. De los pacientes con PETFi negativo, sólo 3 han fallecido (SG 92,11%). Sin embargo, 6 pacientes del grupo con PETFi positivo han fallecido (SG 68,42%) ($p=0,01$) (Fig. 13)

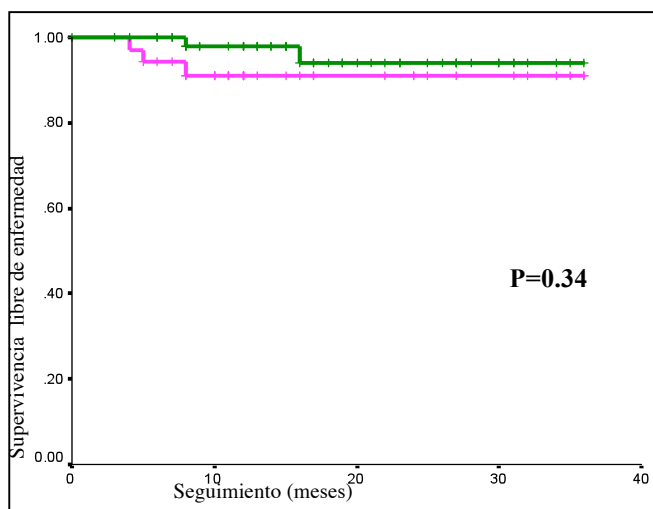
Figura 13. SUPERVIVENCIA GLOBAL FDG-PET Fi



Como hemos mencionado anteriormente, la **SLE** de la serie es del 95,37%. Cinco pacientes han recidivado durante el período de seguimiento: 2 con PET2 negativo y 3 con PET2 positivo. El tiempo estimado libre de recidiva es de 35 meses (IC95% 33-36). La SLE en los pacientes con PET2 positivo fue 91,43% frente al 96,3% en los pacientes con PET2 negativo ($p=0,3447$) (Fig.14)

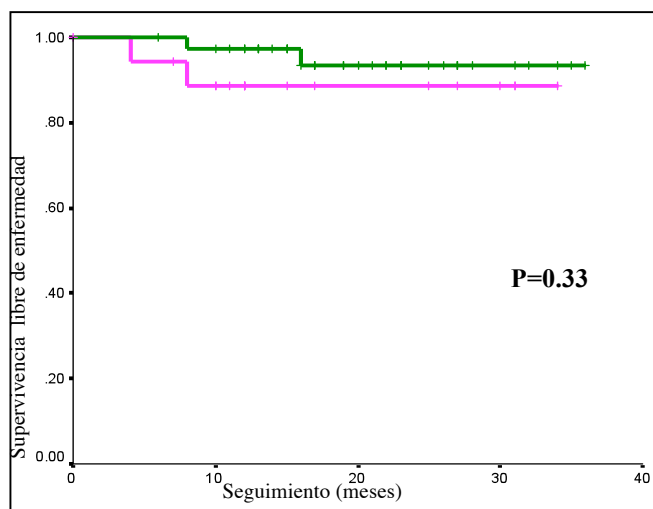
De los 38 pacientes con PETFi negativo, 2 han recidivado (SLE 94,74%). Igualmente 2 de los 19 casos con PETFi positivo (Fig.15) han recidivado (SLE 89,47%) ($p=0.33$).

Figura 14. SLE FDG-PET2



FDG-PET POSITIVO
FDG-PET NEGATIVO

Figura 15. SLE FDG-PETFi



FDG-PET POSITIVO
FDG-PET NEGATIVO

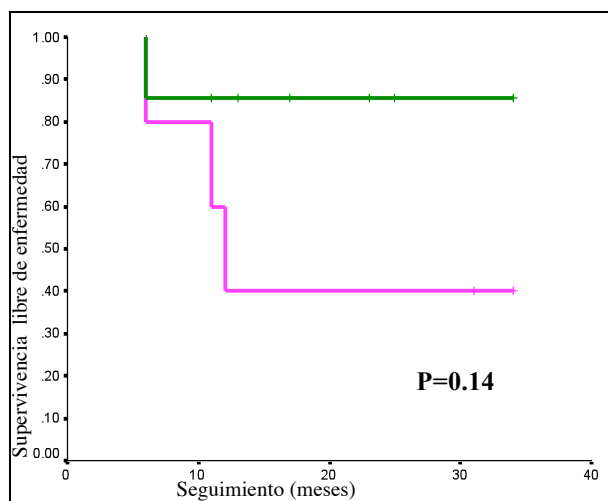
ANÁLISIS DEL VALOR PRONÓSTICO DE LA FDG-PET DURANTE EL TRATAMIENTO Y POST TRATAMIENTO EN LNHBDCG

▪ **LNHBDCG**

Veintiocho pacientes fueron diagnosticados de LNHBDCG. A 22 pacientes se les realizó PET2. En 11 pacientes la PET2 fue negativo y de éstos ninguno recidivó (SLE 100%). 1 paciente de los 11 pacientes con PET2 positivo ha recidivado (SLE 90.91%) ($p=0,34\%$). A 12 pacientes se les ha realizado la PETFi siendo negativo en 7 pacientes de los cuales el 100% están en RC (SLE 100%). De los 5 pacientes con PETFi positivo en 1 caso se produjo recidiva (SLE 80%) ($p=0,23$).

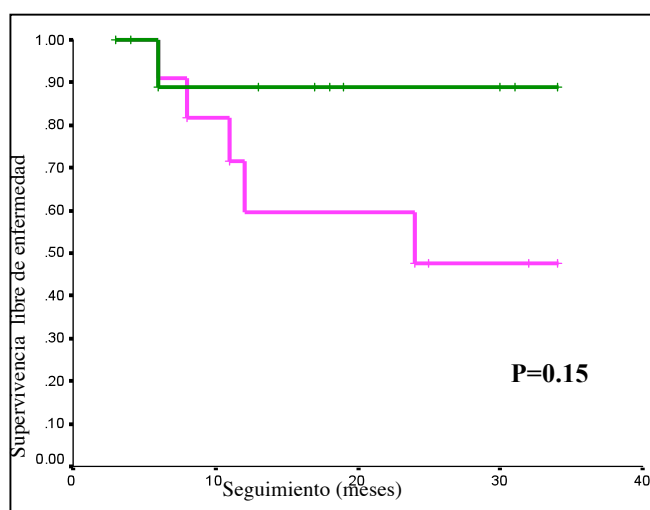
Por otra parte, de los 11 pacientes con PET2 negativo solamente hay un paciente *exitus* mientras que 5 de los 11 pacientes con PET2 positivo han fallecido durante el período de seguimiento ($p=0,15$) y de los 7 pacientes con PETFi negativo hay 1 paciente fallecido siendo 3 los *exitus* en el grupo PETFi positivo ($p=0,14$) (Figs, 16 y 17).

Figura 17- SLE PETFi LNHBDCG



— FDG-PET POSITIVO
— FDG-PET NEGATIVO

Figura 16. SLE PET2 LNHBDCG



— FDG-PET POSITIVO
— FDG-PET NEGATIVO

▪ **L. HODGKIN**

De los 32 pacientes con LH a 29 se les realizó la PET2 siendo negativo en 21 casos, todos en RC y vivos durante el período de seguimiento. Sin embargo, también permanecen en RC y vivos los 8 pacientes con PET2 positivo por lo que no se pueden obtener datos estadísticos. Un fenómeno similar hemos observado al analizar la PETFi en este subgrupo. 15 pacientes con PETFi negativo se mantienen en RC y vivos. Tampoco en los 8 pacientes con PETFi positivo se ha producido ninguna recidiva o *exitus*. Sin embargo, no hemos obtenido curvas de SG y SLE debido al tamaño de la muestra.

ANÁLISIS DE LA CORRELACIÓN ENTRE ÍNDICES PRONÓSTICOS (IPI-FLIPI-LH) Y FDG-PET

Hemos realizado un análisis preliminar de la asociación entre la existencia de un índice pronóstico al diagnóstico ≥ 3 en LNHBDCG (IPI), LF (FLIPI) y LH (EORTC/Hasenclever) y la obtención de FDG-PET positivo durante el tratamiento (PET2) o al final del mismo (PETFi). EL análisis se ha realizado globalmente en los tres grupos y cada grupo por separado.

Análisis Global. De los 60 pacientes incluidos en el análisis IPI global a los que se les había hecho una PET a mitad de tratamiento, 20 presentaban al diagnóstico un IP ≥ 3 . De éstos en el 55% el estudio PET2 fue positivo mientras que en el 45% fue negativo. Aunque no hemos obtenido significación estadística cabe destacar que de los 40 casos con IP < 3 , el 70% presentaron una PET2 negativo ($p=0.06$). Tampoco hay diferencias estadísticamente significativas en el análisis global con PET al final de tratamiento. De los 39 pacientes incluidos, 15 presentaban IP ≥ 3 al diagnóstico, presentando la mayoría (80%) un estudio PET Fi negativo mientras que de los 24 pacientes con IPI < 3 en el 41% la PET Fi fue positiva ($p=ns$).

Análisis por grupos. 23 pacientes con **LNHBDCG** fueron incluidos en el análisis. De los 10 pacientes con IPI ≥ 3 el 70% presentaron un estudio PET2 positivo mientras que en el 69% de los pacientes con IPI < 3 la PET2 fue negativa ($p=0.06$). Sin embargo, el 67% de los pacientes con IPI < 3 presentaron una PETFi positiva mientras que en el 85% de los pacientes con IPI ≥ 3 el estudio PETFi fue negativo ($p=0.053$). En el grupo de **L. Folicular**, de los 8 pacientes incluidos el 100% de los casos con FLIPI ≥ 3 presentaron una PET2 positiva y negativa en el 57% de los casos con FLIPI < 3 ($p=ns$). Al

realizar la PET Fi en este grupo, en el 100% de los pacientes con FLIPI < 3 ésta fue negativa como en el 60% de los pacientes con FLIPI < 3 ($p=ns$).

Finalmente, 29 pacientes con **LH** fueron incluidos en el análisis, de los cuales 20 presentaban un IP < 3 y en el 75% de éstos la PET2 fue negativa mientras que en el 33% de los casos con IP \geq 3 fue positiva ($p=ns$). Al realizar el estudio PETFi, el 69% de los casos con IP < 3 presentaba una PETFi negativa, y el 14% de los casos con IP \geq 3 una PET Fi positiva.

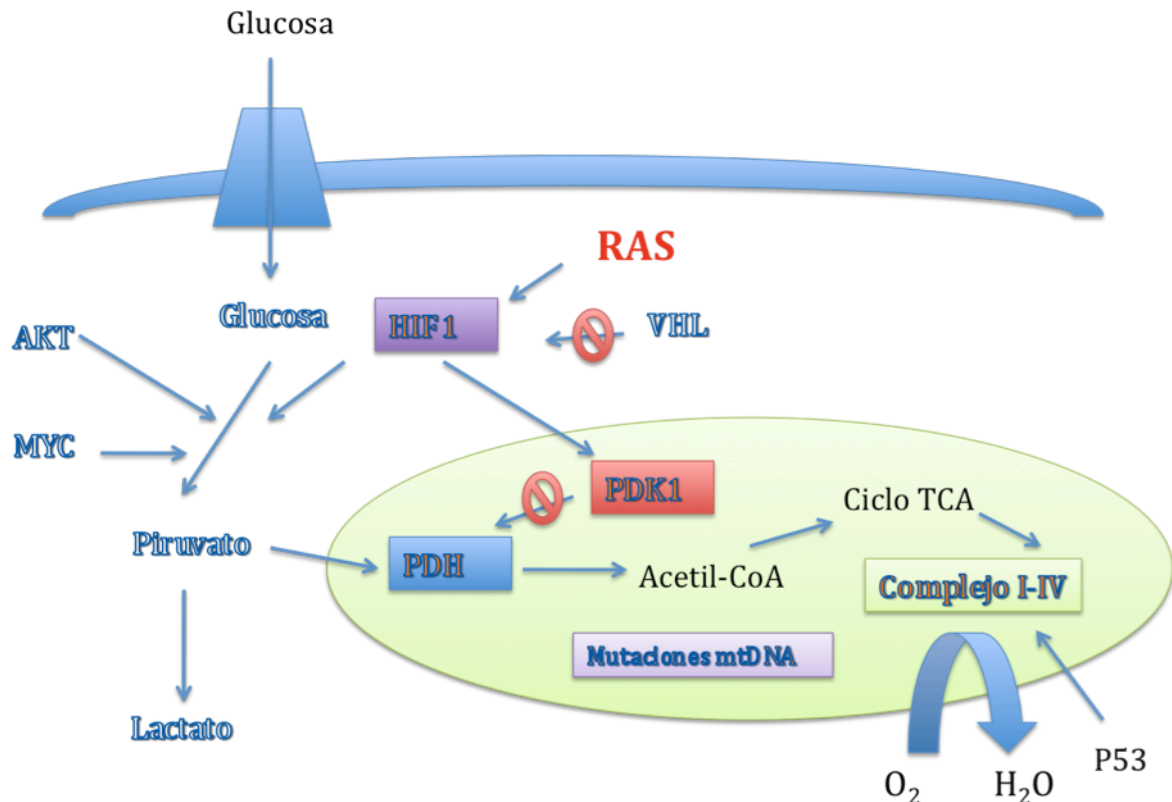
DISCUSIÓN

Una vieja teoría, descrita hace 80 años, definía la glicolisis como fuente principal de energía en las células tumorales (efecto Warburg)⁹⁴. Más aún, defendía esta vía metabólica como la causa principal del desarrollo tumoral. No tardaron en aparecer las críticas a lo que se consideró una visión muy limitada de la patogénesis del cáncer, sobre todo en el último cuarto del siglo XX en el que el desarrollo de la biología molecular eclipsó definitivamente el desarrollo de la bioenergética en los tumores, avalado por la actual teoría de que el cáncer es, sobre todo, una enfermedad genética (no necesariamente hereditaria)⁹⁵. Sin embargo, a mitad de los años 90, el desarrollo de una técnica en la que inyectando un análogo de glucosa se podían detectar y delimitar las regiones anatómicas afectadas por invasión tumoral rescata de nuevo aquel concepto desterrado del papel esencial del metabolismo anaeróbico en el desarrollo del cáncer. Los resultados con FDG-PET en el estudio de los distintos tumores sugieren que la glicolisis se desencadena (aún en la presencia de oxígeno como fuente principal de energía) de forma precoz en el cáncer, probablemente antes que la angiogénesis incluso⁹⁶. Pero, ¿qué ventajas puede aportar una ruta metabólica aparentemente mucho menos rentable que la vía aeróbica?. Hoy sabemos que existe una íntima relación entre las rutas de transducción oncogénicas y las rutas metabólicas. Las bases moleculares que apoyan la evolución a la glicolisis en los tumores se han desarrollado a partir de la descripción del sistema HIF-1 α (*Hypoxia inducing factor*) o inductor de hipoxia. El sistema HIF-1 α se estabiliza en situaciones de falta de oxígeno pero también en presencia de oxígeno a través de múltiples factores de crecimiento que participan en la carcinogénesis. Como consecuencia de su activación se ha descrito la regulación de más de 70 genes implicados en el potencial angiogénico e invasivo de los tumores^{96,97}. Además de la intervención de HIF cada vez cobra más importancia la

activación de la glicolisis aeróbica a través de los oncogenes *AKT* y *MYC*. Aunque no se conocen todos los mecanismos moleculares, la activación de *AKT* resulta en un incremento en el transporte de glucosa a nivel mitocondrial y regula el metabolismo de la glucosa en respuesta al estímulo de ciertos factores de crecimiento. Parece que *AKT* juega un papel clave en el establecimiento y mantenimiento de la glicolisis en las células tumorales. Igualmente los niveles elevados de *MYC* activan la transcripción de genes glicolíticos. Por el contrario, el gen de supresión tumoral p53, “el guardian del genoma”, estimula en condiciones normales la cadena respiratoria. Pero en caso de mutaciones en p53 (lo que ocurre en el 50% de las neoplasias) se produce la activación de la glicolisis. Estos hallazgos sugieren que oncogenes y genes de supresión tumoral contribuyen de forma independiente o en cooperación al efecto Warburg^{98,99} (Fig.18).

Quizá no sea la causa del desarrollo tumoral, pero hoy podemos afirmar que el modelo genético de desarrollo tumoral y la hipótesis de Warburg están íntimamente relacionados y actúan en consonancia en el cáncer. La FDG-PET ofrece la posibilidad, por primera vez, de obtener imágenes basadas en las alteraciones metabólicas de la célula cancerosa. Esta novedosa técnica abre, por tanto, la puerta a múltiples aplicaciones, no solamente en el diagnóstico de los pacientes con enfermedades tumorales, objeto de este trabajo, sino también en el futuro desarrollo de agentes terapéuticos antitumorales.

Figura 18. Bases moleculares del efecto Warburg



Adaptado de Kim JW. Cancer Res 2006. El efecto Warburg describe la conversión preferente de glucosa en lactato por las células tumorales. La activación de los oncogenes AKT y MYC activan el transporte de glucosa y la transcripción de genes glicolíticos. P53 estimula la respiración mediante la activación de la cadena respiratoria. Además de la estabilización por la hipoxia, RAS estimula también a HIF1. HIF activa genes glicolíticos y la piruvato deshidrogenasa mitocondrial (PDH) que inhibe la prolil hidroxilasa (PDK1) y en última instancia impide la conversión de Piruvato a Acetil-CoA y su entrada en el ciclo del ácido tricarboxílico que dona electrones a la cadena respiratoria. La inhibición de PDH por PDK1 atenúa la función mitocondrial y facilita el "shunt" de piruvato a lactato.

ESTADIFICACIÓN DE PACIENTES CON LINFOMA

La estadificación basal pre tratamiento proporciona una valiosa información sobre la extensión de la enfermedad y ayuda a dirigir la terapia. El sistema Ann Arbor¹⁵ fue desarrollado inicialmente para distinguir aquellos pacientes que se beneficiarían de tratamiento sistémico y se basaba en la exploración física y el examen de MO hasta la incorporación de la TC como técnica de imagen. Posteriormente la FDG-PET, capaz de detectar infiltración nodal y extranodal en la mayoría de los subtipos histológicos de linfoma, incrementa la sensibilidad respecto a las técnicas de imagen convencionales^{39,41,100}. Sin

embargo, la FDG-PET no se considera la técnica estándar en la estadificación de los pacientes con linfoma debido a la falta de información anatómica³¹ y la captación de FDG en situaciones de inflamación, infección, hiperplasia tímica etc⁹⁸. Además, la mayoría de autores coinciden en que el impacto clínico tras la estadificación con FDG-PET es limitado (8-15%)^{52,101}. Los sistemas híbridos PET/TC podrían contribuir a resolver estas “limitaciones” de la FDG-PET. En este estudio, la PET/TC emerge como una poderosa herramienta en la estadificación basal de los pacientes con LH y LNH que puede sustituir a las técnicas convencionales proporcionando, por primera vez, la información anatómica y metabólica tumoral de forma combinada y simultánea.

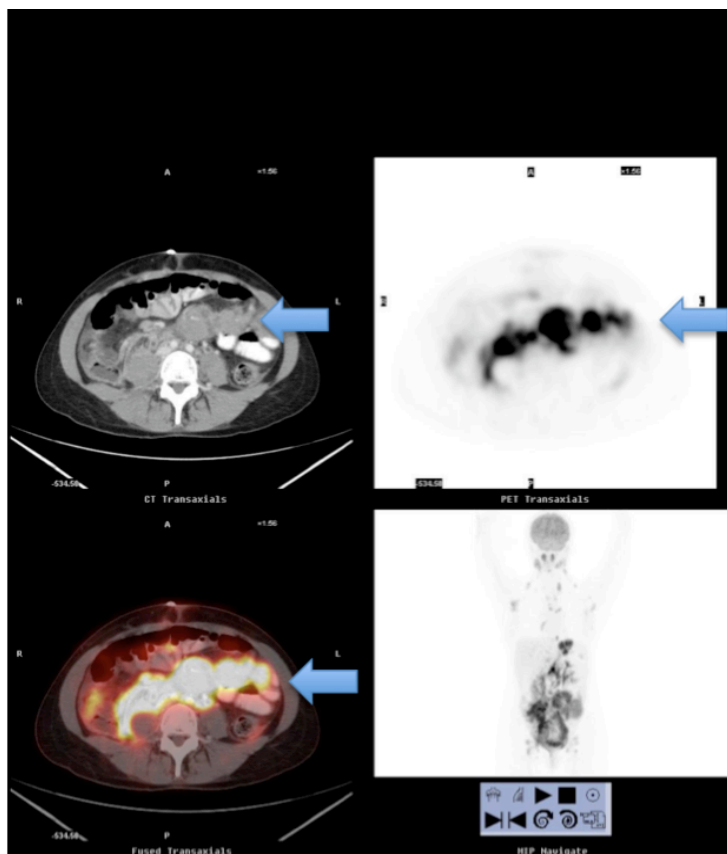
Estadificación con TC. La TC estadifica correctamente el 63% de los pacientes de nuestro estudio, obteniendo una concordancia “moderada” con el patrón oro aunque estadísticamente significativa. Si bien la TC es capaz de identificar correctamente el 100% de los casos con estadio I y III y el 89% de los casos en estadio II, el 62% de los pacientes con estadio IV verdadero fueron erróneamente estadificados, asignándoles estadios inferiores al patrón oro. En el 56% de los casos la causa es la incapacidad de la TC de detectar infiltración de MO pero en el 44% de los casos, la causa fue la no identificación de infiltración extranodal por linfoma. Nuestros datos coinciden con la literatura al poner de manifiesto importantes desventajas de esta técnica como la incapacidad de detectar cambios patológicos en estructuras de tamaño normal^{31,32,101,102} o la imposibilidad de detectar infiltración de MO¹⁰³. Si bien ésta última puede solventarse con la biopsia de médula ósea, no ocurre así con la detección de infiltración extranodal que ocurre en el 40% de los linfomas (principalmente LNH) al diagnóstico^{1,2}. Quizá por este motivo, en nuestro estudio, la TC estadifica correctamente el 81% de los pacientes con LH frente al 67% y el 51% de los pacientes con LNHBDCG y L. Folicular

respectivamente. La infiltración extranodal difusa implica la categorización en estadio IV y por tanto un tratamiento más agresivo, de ahí la importancia en su detección. En nuestra serie, la TC no detectó infiltración extranodal gástrica (Fig.2), glándula adrenal, base de lengua, parótida, pulmón, hígado, sigma (Fig.19) o pared torácica. En 6 pacientes, el cambio de estadio, de haber identificado la infiltración extranodal, hubiera supuesto un cambio en el tratamiento. Estos datos coinciden con los publicados por Moog et al¹⁰⁴, en un estudio prospectivo para evaluar la precisión de la TC frente a la FDG-PET en la detección de enfermedad extranodal. La TC no detecta infiltración en MO, hígado y bazo sí detectadas por la FDG-PET, lo que supondría un cambio de tratamiento en 13 pacientes (15%). De forma similar, el único estudio hasta el momento que compara prospectivamente los sistemas híbridos (PET/TC), con la FDG-PET y con la TC por separado³⁰, coincide con nuestros datos al señalar la limitación de la TC por los falsos negativos ya que no detecta enfermedad en estructuras de tamaño normal o con escaso contraste con el tejido circundante. Sin embargo existen diferencias significativas con nuestro estudio pues comparan las distintas técnicas en diferentes poblaciones de pacientes³⁰ lo que impide la comparación de las 3 técnicas en un mismo paciente (como es nuestro caso). Aunque escasos, también existen falsos positivos de la TC en nuestra serie como ha sido publicado en otros estudios¹⁰⁴ (Fig.20)

Por tanto, aunque por su disponibilidad y bajo coste la TC sigue siendo la técnica estándar de estudio de pacientes con linfoma, nuestros resultados confirman la existencia de importantes limitaciones en la estadificación basal de los pacientes con LNH principalmente. A estos datos podemos añadir la imposibilidad de identificar la viabilidad tumoral en masas residuales, que aunque no es objeto de este estudio, ha sido extensamente descrita en la

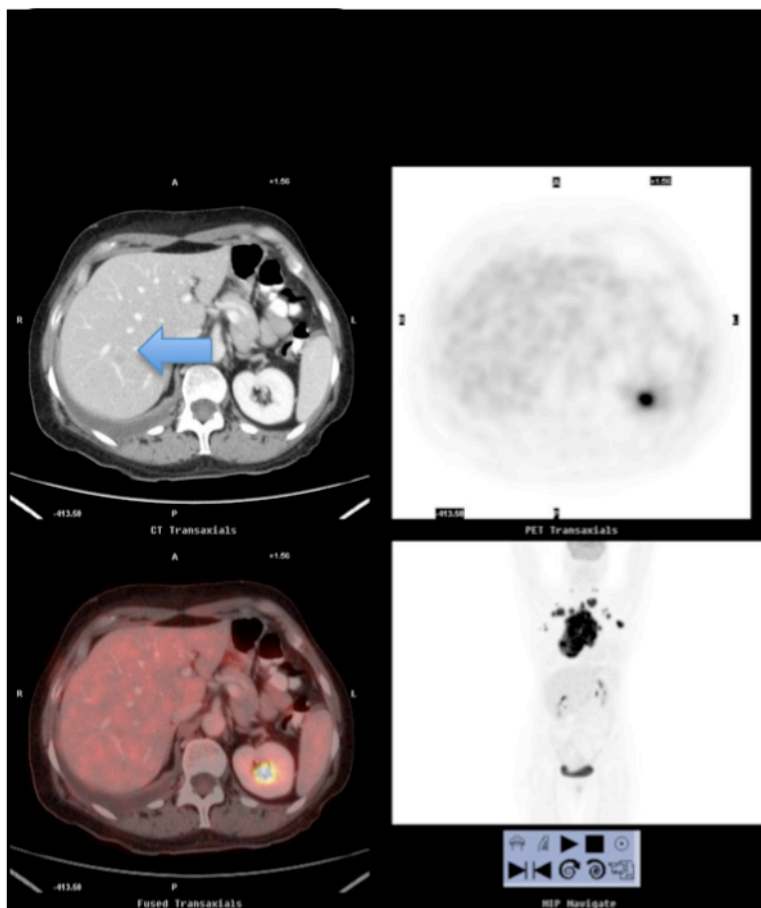
literatura^{30,31,52,105} y dificulta el seguimiento de los pacientes con LNH pero sobre todo con LH. Parece pues imprescindible disponer de una técnica más sensible y que nos de información desde el diagnóstico del metabolismo de la célula tumoral.

Figura 19. TC en infiltración extranodal



Paciente N 100. Mujer de 29 años. L. Burkitt estadio IVA. Gran masa abdominal. En la imagen TC dudosa infiltración de asas intestinales versus compresión extrínseca por la masa. La FDG-PET muestra intensa captación de localización abdominal. La PET/TC confirma la infiltración de pared intestinal

Figura 20. Falso positivo de la TC



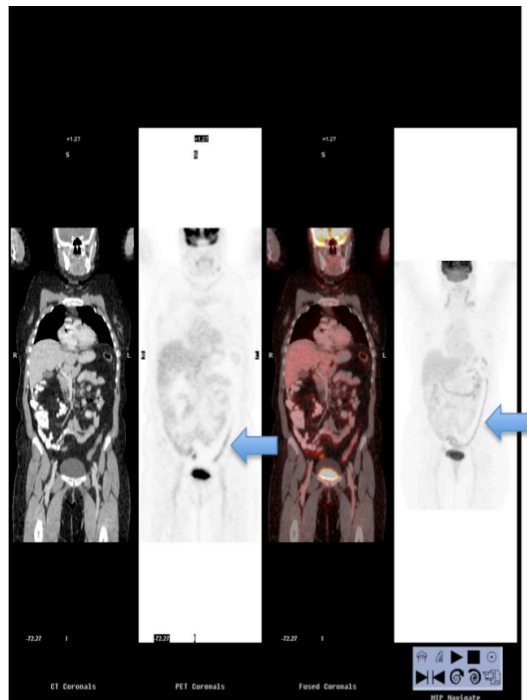
Paciente N 41. Mujer de 58 años. LNHBDG estadio IIA IPI 3. Lesión sólida de baja atenuación en la TC (flecha) sugestiva de lesión infiltrativa. La FDG-PET y la PET/TC AD no muestran avidéz en dicha lesión. Intensa captación en lesiones supradiafragmáticas en la FDG-PET coronal.

Estadificación con FDG-PET. Si sustituimos la TC por la FDG-PET como única técnica de imagen en la estadificación, nos encontramos un primer obstáculo en nuestro estudio: la existencia de un 11.1% de falsos negativos debido a la falta de avidéz por la FDG de algunos subtipos histológicos, que no pueden ser incluidos en el análisis, como se discutirá más adelante. Pero aún en los casos con avidéz por la FDG objetivamos una concordancia discreta con el patrón oro, que no alcanza significación estadística, ya que únicamente el 65.6% de los casos con avidéz por la FDG-PET fueron correctamente estadificados. La falta de referencias anatómicas dificulta la correcta

localización de las captaciones asignando erróneamente tanto estadios superiores como inferiores al patrón oro. A diferencia de lo observado con la TC, las principales discrepancias se encuentran en los estadios precoces I y II siendo más precisa la estadificación de estadios avanzados (III y IV) posiblemente por la dificultad para la correcta localización anatómica o identificación correcta de lesiones en pacientes con enfermedad limitada. Así, en estadios precoces, en dos pacientes con estadio I, asigna estadio II en un caso con LNHBDCG por captación inespecífica en axila y cervical, y estadio IV en 1 paciente con L. Folicular y captación en intestino delgado que constituye un falso positivo (Fig.21). En dos pacientes con estadio II verdadero (1 L. Burkitt y 1 LH) detecta adenopatías en región ilíaca e inguinal respectivamente, que no se confirman en el seguimiento como afectas. Las discrepancias en estadios avanzados se deben a la falta de localización anatómica de las captaciones (psoas en 1 paciente con L. Linfoplasmocítico situándola en cadena ilíaca) (Fig.22) o a que no detecta la infiltración en MO (1 paciente con LCM). Igual que ocurre con la TC, la estadificación es más precisa en el LH que en los LNH especialmente LZM por la ausencia de captación en el 45% de los casos. En el L. Folicular la FDG PET no detecta el 21% de los casos y estadifica erróneamente el 54% de los restantes asignando bien estadios avanzados en pacientes con estadio precoz (2 casos debido a falsos positivos en intestino) como estadios precoces en pacientes con estadio avanzado (1 caso estadio IV con infiltración tiroidea confirmada en biopsia, no detectada por la PET). Nuestro estudio coincide con la literatura en la elevada concordancia entre la TC y la FDG-PET descrita por la mayoría de los autores³⁸⁻⁴¹ y en que la FDG-PET es superior a la TC en la detección de enfermedad extranodal^{104,106}, de ahí que estadifique mejor los pacientes con estadios avanzados. De hecho, de los 3 casos con estadio II en los que la TC discrepa

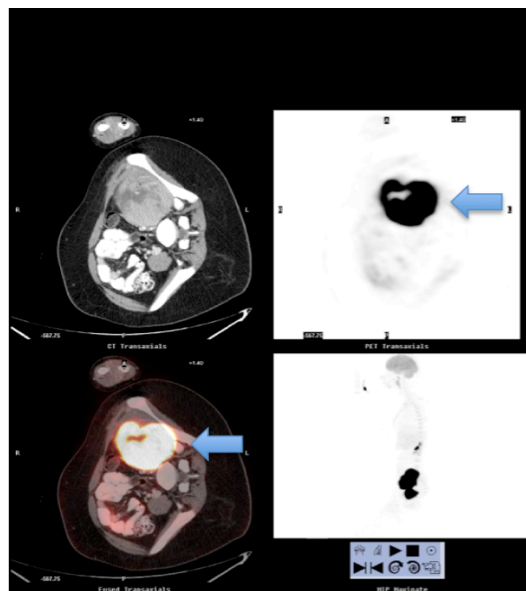
con el patrón oro, la FDG-PET sólo estadifica correctamente 1 caso de una paciente con LNHBDCG y probable afectación hepática en la TC que no se confirma en la FDG-PET ni en el seguimiento. Sin embargo de las 38 discrepancias mencionadas en el apartado anterior entre patrón oro y TC en pacientes con estadio IV, la FDG-PET correctamente estadifica el 50%, 14 casos al detectar correctamente localizaciones extranodales, no identificadas por la TC (gástrica, sigma, base de lengua, parótida, pulmón, hueso, hígado) y 4 casos en los que detecta correctamente infiltración de MO. Con nuestros datos y los publicados en la literatura sobre la superioridad de la FDG-PET en la detección de enfermedad extranodal^{52,104} incluso antes de que ocurran cambios estructurales^{30,31} podríamos deducir que la FDG-PET mejora la estadificación de la TC como se ha sugerido en un reciente metaanálisis¹⁰⁷. No es del todo cierto en nuestro estudio pues la FDG-PET estadifica erróneamente 24 de los 67 pacientes (35%) que habían sido correctamente estadificados por la TC (13 de ellos en estadios I y II). Quizá la discrepancia se deba a que en el metaanálisis de Isasi et al¹⁰⁷, se incluyen únicamente pacientes con LH, LNHBDCG y algunos con L.Folicular, cuya avidéz por la FDG está comprobada mientras que en nuestro estudio, al incluir los pacientes prospectivamente y de forma consecutiva se han analizado la mayoría de subtipos histológicos en porcentajes superponibles a la incidencia real.

Figura 21. Falso positivo FDG-PET



Paciente N 65. Mujer de 61 años con L. Folicular grado 2 estadio IIIA FLIPI 2. De izquierda a derecha imágenes TC, PET y PET/TC DA. Se observa captación de FDG en colon descendente y sigma (flechas) morfológicamente normales, inespecífica, que no se confirma como infiltrativa.

Figura 22. Localización anatómica con FDG-PET



Paciente N 101. Mujer de 24 años. L. Linfoplasmocítico estadio IVA. Estudio de estadificación inicial. De izquierda a derecha y de arriba abajo imágenes TC, PET y PET/TC DA en plano axial y PET en plano coronal. Paciente en decúbito lateral por dolor. La imagen PET muestra intensa avidéz por la FDG de difícil localización anatómica, que se interpretó como afectación ganglionar iliaca izquierda. La TC muestra el músculo psoas izquierdo aumentado de tamaño con realce heterogéneo y la fusión PET/TC DA permite localizar la captación patológica de FDG en esta lesión que correspondería a infiltración linfomatosa.

Como hemos mencionado anteriormente, 88.8% de los casos analizados mostraron avidez al diagnóstico por la FDG. La PET no identifica 12 pacientes de nuestra serie, principalmente LNH: LZM 45%, L. Folicular 21%, 1 L.plasmocítico, 1 LNHBDCG y 1 LCM. Sí detecta el 96% de los pacientes con LNHBDCG, el 78% de los L. Foliculares, el 55% de los LZM y el 97% de los pacientes con LH (Fig.23). Un LH no es detectado por la PET pero se trataba de una paciente con estadio II a la que se le había extirpado la adenopatía supraclavicular diagnóstica. Estos datos coinciden con el estudio de Elstrom⁵³ en el que la FDG-PET detecta la mayoría de los pacientes con LNHBDCG, LCM, LF y LH, pero únicamente el 50% de los pacientes con LZM y en menor proporción con LLCP. Es interesante mencionar que en nuestra serie los cuatro pacientes con LLCP fueron detectados por la FDG-PET. Como se refleja en la literatura^{107,108} la FDG-PET, en nuestro estudio, es de gran utilidad en los subtipos más frecuentes de linfoma. El limitado número de pacientes con los restantes subtipos histológicos impide sacar conclusiones al respecto.

La detección de infiltración de MO por la FDG-PET constituye un apartado especial. En nuestro estudio la FDG-PET y la BMO concuerdan en sus resultados en el 72% de los pacientes. Encontramos concordancia entre la FDG-PET y la BMO en el 32% de los pacientes con infiltración de MO y en el 88% de los pacientes con resultado negativo en BMO (Fig.24). La FDG-PET tiene un 11.7% de falsos positivos en la detección de infiltración de la MO. Los datos más relevantes en la literatura proceden de un meta-análisis de 13 estudios y 587 pacientes⁵¹ en el que la sensibilidad y especificidad en la detección de infiltración de MO es 51% y 91% respectivamente. La concordancia entre FDG-PET y BMO es buena pero no excelente igual que en nuestro estudio y es mejor en pacientes con LH y LNH agresivos, lo que no se confirma en nuestro estudio donde en ambos subtipos encontramos falsos

positivos y falsos negativos. La FDG-PET puede complementar los resultados de la BMO pero no la sustituye como parte del estudio de extensión.

Figura 23. Aidez por la FDG en los distintos tipos histológicos

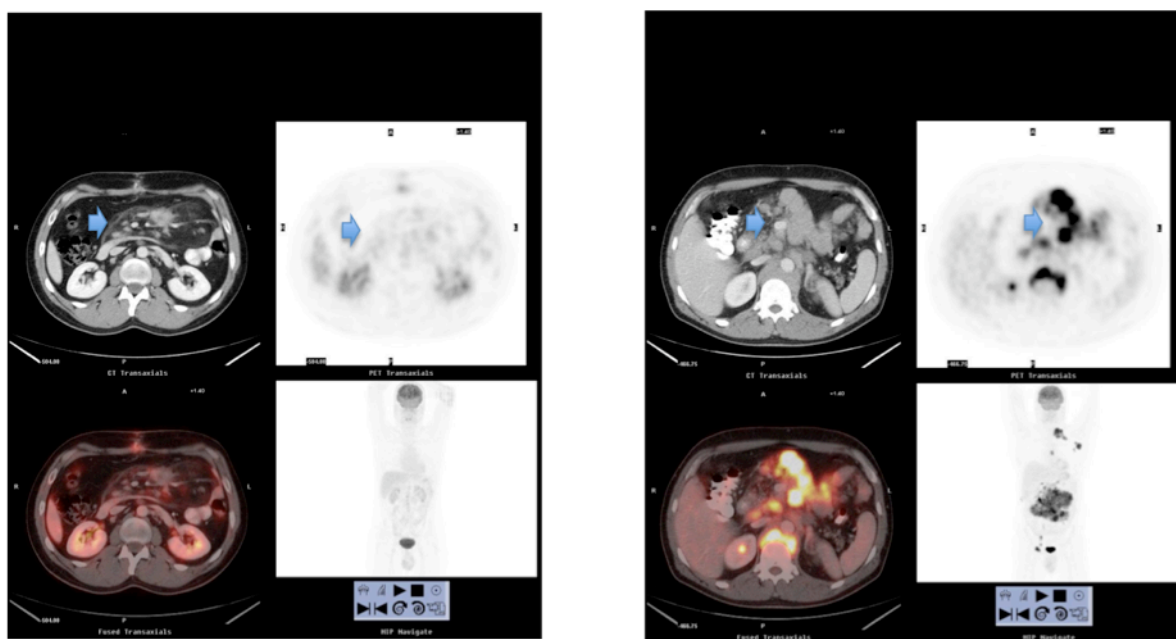
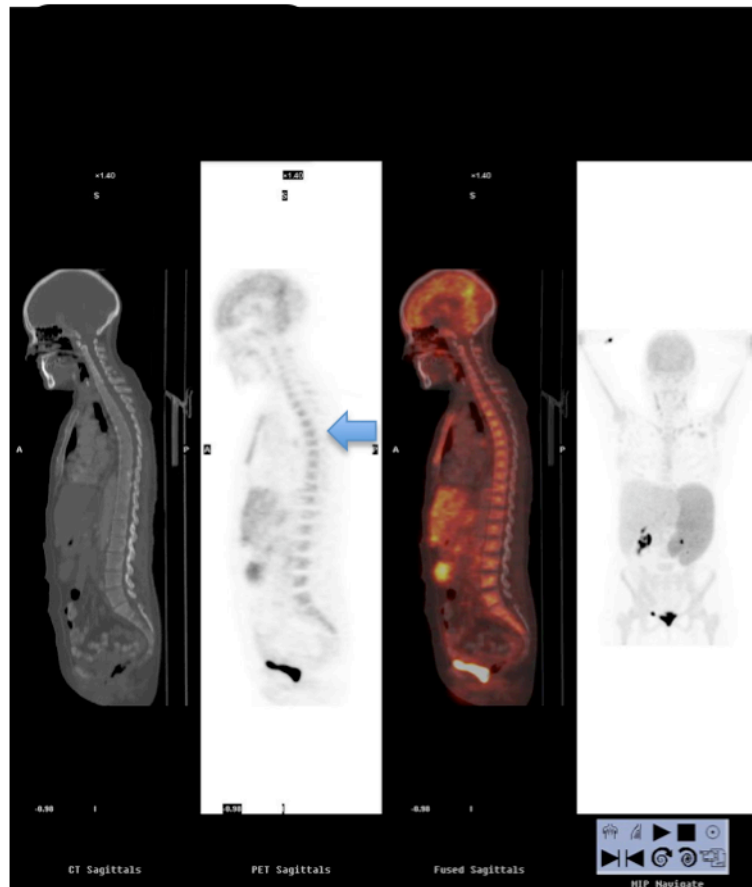


Imagen de la izquierda: paciente N 80. Varón de 35 años. L. Follicular grado 2 estadio IIA FLIPI 0. La imagen PET y PET/TC no muestra captación en conglomerado adenopático visualizado en la TC (flechas). Imagen de la derecha: paciente N 91 Varón de 48 años. L. Follicular grado 1 estadio IIIB FLIPI 2. La imagen PET muestra intensa captación de FDG por conglomerado adenopático visualizado en la TC (flechas).

En general la FDG-PET, en nuestro estudio, aporta sobre la TC la superior habilidad en la detección de enfermedad extranodal lo que se traduce en una estadificación más precisa en los pacientes con estadios avanzados. Sin embargo tiene importantes limitaciones como son la falta de avidez de algunos subtipos histológicos, la ausencia de información anatómica que incrementan el porcentaje de estadificación errónea, y los falsos positivos en situaciones benignas con incremento de la glicolisis como el tratamiento con G-CSF¹⁰⁹ o la inflamación. Todas estas limitaciones hacen que las guías de consenso actuales, recomienden la utilización de la FDG-PET de forma complementaria

a la TC en la estadificación basal de los pacientes con linfoma y sobre todo en el seguimiento por su valor pronóstico⁵³.

Figura 24. Infiltración de MO en la FDG-PET



Paciente N 85. Mujer de 58 años. LYM esplénico estadio IVA. Estudio basal con imágenes TC, PET y PET/TC en plano sagital que muestra intensa captación en MO del esqueleto axial en imagen FDG-PET y PET/TC. La biopsia de médula ósea confirma infiltración por linfoma.

Estadificación de pacientes con linfoma con PET/TC. Como hemos visto hasta ahora, la TC y la FDG-PET parecen “complementarse” en la estadificación de los pacientes con linfoma pero la FDG-PET como técnica única no supera a la TC. En nuestro estudio la técnica combinada PET/TC (DB y DA) obtiene una concordancia notable en la estadificación con el patrón oro, superior a cualquier otra técnica de imagen evaluada y estadísticamente significativa. Destaca, en primer lugar, la concordancia casi perfecta entre ambas técnicas PET/TC que estadifican de forma superponible todos los casos con estadio I y IV discrepando únicamente en la estadificación de 2 casos, 1 LH EN estadio II verdadero al que la PET DA erróneamente estadifica en estadio III y 1 caso de LNHTP estadio IV verdadero, estadificado correctamente por la PET/TC DA al que la PET/TC DB asigna estadio III al no detectar afectación hepática. El análisis estadístico confirma una concordancia notable con la TC (técnica de elección hasta el momento) y la FDG-PET. La excelente concordancia entre ambas modalidades de PET/TC y con la TC ha sido discutida previamente en la literatura⁷⁷, especialmente en la evaluación de enfermedad nodal. De acuerdo con Schaefer⁷⁷, Raanani⁷⁸, y más recientemente Elstrom¹¹⁰ la PET/TC, aún a DB, es más sensible y específica que la TC con contraste por lo que una opción razonable sería omitir la TC con contraste y realizar la PET/TC basal como única técnica diagnóstica, reduciendo así significativamente la radiación en el diagnóstico. También es objeto de debate el modo de adquisición de la TC en la PET/TC (DB o DA)^{75,78,111}. En algunos estudios se incentiva la PET/TC a DA alegando que facilita el estudio del hígado y el bazo y el estudio de localizaciones extranodales⁵³. Sin embargo, como ya perfilan algunos autores¹¹², en base a nuestros resultados y la elevada concordancia, no hemos encontrado diferencias significativas entre ambas modalidades.

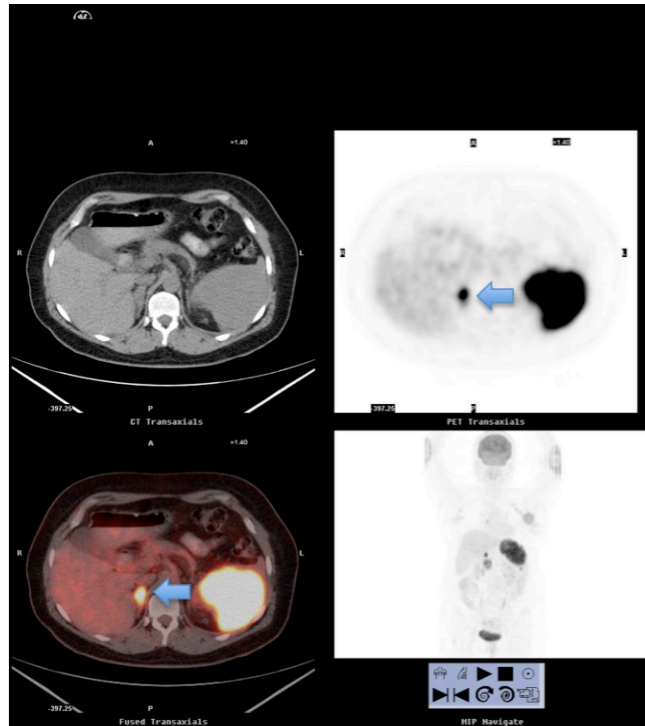
Respecto al patrón oro, la PET/TC estadifica correctamente el 85% de los pacientes con estadio I, el 89% de los casos con estadio II (83% la PET/TC DA), el 90% de los pacientes con estadio III y el 72% de los casos con estadio IV (65% la PET/TC DB). Sin embargo, como se expone en el capítulo de resultados, existen discrepancias con el patrón oro en el estadio IV por falsos positivos o negativos (78%) en la detección de infiltración por MO. Ya se ha discutido previamente que ni la TC ni la FDG-PET pueden sustituir a la BMO en el estudio de la MO. Sin embargo, la BMO, especialmente si se realiza de forma unilateral, tiene un rendimiento limitado ya que muchas veces la infiltración es parcheada, multifocal. Dada la relevancia pronóstica de identificar la afectación de la MO en pacientes con linfoma, sería deseable desarrollar un método diagnóstico que permita un mayor rendimiento. En un estudio reciente¹¹³, se ha evaluado el impacto de la PET/TC en la detección de infiltración de MO. En los pacientes con lesiones ávidas para FDG o sospechosas de afectación por linfoma en la TC, la biopsia ósea guiada por PET/TC confirmó infiltración linfomatosa en el 100% de los casos evaluados (18 pacientes), superior a la información proporcionada por la BMO y la TC. La información proporcionada por la PET/TC respecto a infiltración ósea uni o multifocal resultó en un incremento en el estadio del 42% de los pacientes respecto a la información de la BMO únicamente. Probablemente, no se trate de comparar la BMO con las técnicas de imagen sino de utilizar la imagen combinada PET/TC para guiar la biopsia ósea y obtener una información precisa sobre la infiltración ósea de los pacientes con linfoma u otros tumores con infiltración ósea. Esta aportación de la técnica PET/TC, está siendo ya evaluada por algunos autores^{114,115} y será con seguridad, objeto de más estudios en el futuro.

Respecto a las otras técnicas de imagen, la limitada evidencia sugiere la superioridad de la PET/TC frente a la FDG-PET y la TC^{30,77,78} aislados. Nuestros datos coinciden parcialmente con los del estudio de La Fougère³⁰, en el que la PET/TC DA es superior en la estadificación a la FDG-PET y a la TC realizadas por separado. Sin embargo, no encuentra diferencias significativas entre la PET/TC y la lectura simultánea de FDG-PET y TC realizadas por separado y en otra población de pacientes, dato no analizado en nuestro estudio. Otros autores defienden la realización de la PET/TC principalmente en estadios precoces⁷⁸ de LH y LNH donde contribuye a incrementar la precisión diagnóstica frente a estadios avanzados en los que no encuentran diferencias significativas con la TC. En nuestro estudio la TC correctamente estadifica los estadios I y III y no difiere en la estadificación de los pacientes con estadio II con la PET/TC aunque ésta corrige el 100% de las discrepancias de la TC con el patrón oro en estadio II (ver Fig. 20). Sin embargo, en nuestra serie, la principal aportación de la PET/TC respecto a la TC se encuentra en la estadificación de pacientes con estadios avanzados. Así, respecto a la TC, la PET/TC modifica globalmente el estadio del 23% de los pacientes. Estadifica correctamente 23 de las 42 discrepancias de la TC con el patrón oro (100% de las discrepancias en estadio II y 51% de las discrepancias en estadio IV). Este incremento se debe a la superioridad de la PET/TC para detectar infiltración extranodal al combinar la captación de FDG que indica actividad metabólica tumoral con una localización anatómica precisa proporcionada por la TC (Fig 25). De ahí que únicamente en 4 pacientes la PET/TC discrepa del patrón oro en la detección de infiltración extranodal (3 falsos positivos y 1 falso negativo) (ver Tabla-8). Respecto a la FDG-PET la técnica combinada, aún a DB, detecta infiltración por linfoma en 11 de los 12 casos sin avidéz por FDG, en base a los hallazgos en el componente TC,

permitiendo la estadificación como mínimo del 99% de los casos de una serie consecutiva de pacientes cualquiera que sea su histología. Asimismo, la PET/TC correctamente estadifica el 66% de las discrepancias de la FDG-PET respecto al patrón oro (100% de las discrepancias en estadio I, 75% de las discrepancias en estadios II y III y 55% de las discrepancias en estadio IV). De nuevo, la precisión anatómica que aporta la TC permite situar los focos de actividad metabólica en el organismo discriminando aquellos que constituyen focos patológicos de falsos positivos, principal limitación de la FDG-PET¹¹⁶ (Fig. 26).

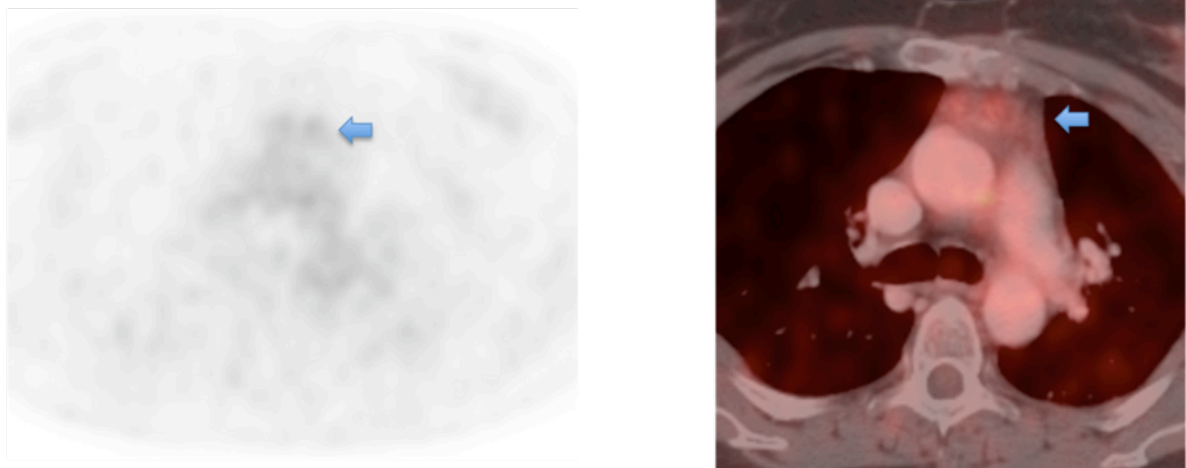
Por otra parte, cabe destacar que con la PET/TC se estadifica correctamente el 82% de los LNHBDCG, el 86% de L.Folicular, y el 87% de los LH, subtipos que como hemos señalado anteriormente suponen el 70% de los linfomas en el adulto. Estos porcentajes superan a los obtenidos con la TC y la FDG-PET descritos en el apartado de Resultados. Si bien, algunos subtipos como LZM esplénico o LCM mantienen las discrepancias al no detectar con la PET/TC infiltración de MO y/o SP.

Figura 25. Estadificación con PET/TC



Paciente N 53. Mujer de 52 años. LNHBDCG estadio IVA IPI 3. Estudio PET/TC DB basal. Infiltración esplénica con intensa captación de FDG. La PET/TC DB confirma asimismo infiltración adrenal derecha no localizada anatómicamente en la PET y que en la TC aparece como un pequeño nódulo adrenal indeterminado.

Figura 26. Hiperplasia del timo con PET/TC

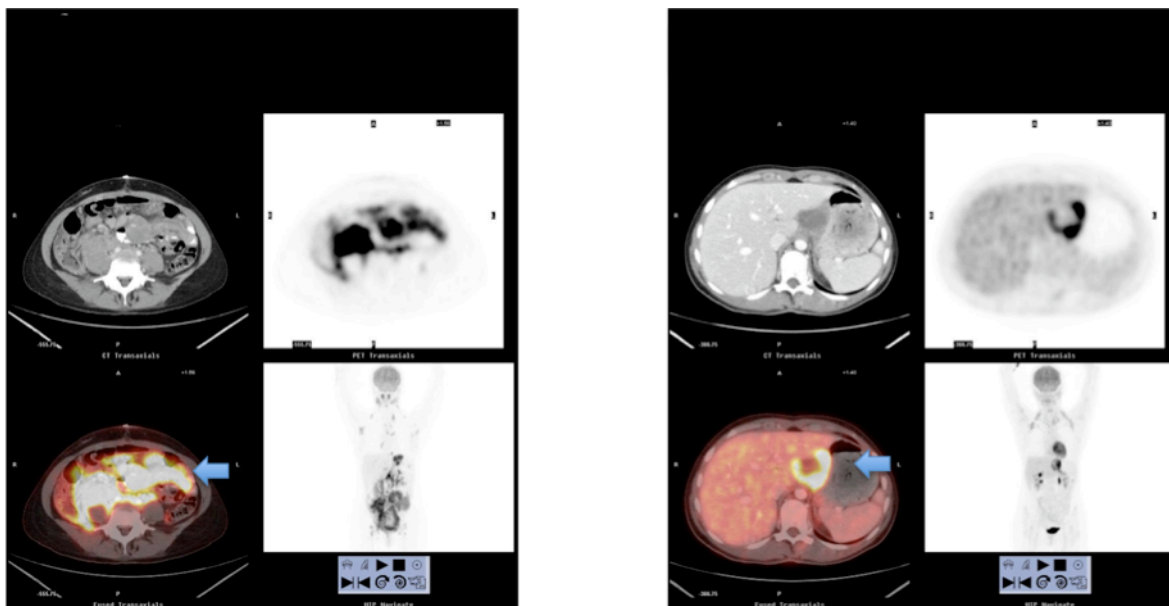


Estudio PET/TC DA de reevaluación al final del tratamiento en un paciente con L.Hodgkin. La imagen PET (izquierda) muestra una captación de intensidad moderada de FDG en mediastino anterior (flecha). La imagen PET/TC DA (derecha) localiza la captación en el timo (flecha), discretamente aumentado de tamaño, con morfología preservada, y que corresponde a hiperplasia tímica post tratamiento.

Un aspecto clave en los pacientes con linfoma es el cambio de terapia resultado de una modificación del estadio. A pesar del notable impacto en la estadificación de la PET/TC en nuestro estudio, únicamente el 8,3% de los pacientes habrían “corregido” su tratamiento respecto al resultante de la estadificación con la TC. En general la influencia, de la FDG-PET y la PET/TC en el diseño de tratamiento es muy variable en los distintos estudios oscilando entre el 3% y el 25%^{39,44,77,78,117} y refleja en parte las diferencias en los protocolos de tratamiento entre los distintos centros. De ahí que el impacto clínico real de la PET/TC aún no esté definido. Además es interesante la observación de que un “mejor” tratamiento no siempre se traduce en un incremento en la supervivencia ya que puede estar contrarrestado por el peor pronóstico asociado a un estadio más avanzado¹⁰⁸.

Finalmente, aunque no constituye un objetivo del presente trabajo, el pronóstico de nuestros pacientes descansa también en la detección de áreas de transformación en subtipos indolentes¹¹⁸, y, aún más importante, en la correcta evaluación postquimioterapia (Fig. 27). Hasta el momento, el papel más claro de la técnica FDG-PET se ha situado en este contexto como hemos discutido en la introducción^{57-62,70,119}. El seguimiento de nuestra serie en el momento del análisis de los datos no permite obtener conclusiones al respecto por lo que tanto el impacto de la PET/TC durante el tratamiento y al final del mismo como su correlación con los índices pronósticos basados en parámetros biológicos o en grupos de alto riesgo basados en perfiles genéticos, serán objeto de análisis posteriores. También en esta fase la PET/TC realizada al diagnóstico aportará una valiosa información que facilitará la interpretación de las “equivocas” imágenes posttratamiento donde impera la información funcional de la célula tumoral.

Figura 27. PET/TC en el seguimiento de pacientes con linfoma



Paciente N 100. Mujer de 29 años. L. Burkitt estadio IVA. Gran masa abdominal. En la imagen PET/TC DA al diagnóstico se objetiva gran masa abdominal con intensa captación de FDG que infiltra pared intestinal (flecha). En la reevaluación durante el tratamiento con esquema HyperCVAD persiste captación residual (flecha) que sugiere viabilidad tumoral (PET/TC DA imagen de la derecha).

Este estudio no está exento de limitaciones. En primer lugar las derivadas de la técnica. Por un lado, la PET/TC DB no detecta 1 caso de LZM esplénico sin avidéz por la FDG, no detectado tampoco por la TC por ausencia de cambios morfológicos, y al realizar la PET/TC DA en 7 pacientes no se pudo administrar el contraste intravenoso por alergia o ausencia de acceso venoso.

Asimismo, el limitado número de pacientes con algunos subtipos histológicos impiden sacar conclusiones respecto a la aportación de las distintas técnicas en estos grupos minoritarios. Por último, e inherente a otros trabajos^{30,77,78}, la dificultad en la verificación de la malignidad de las lesiones es una constante, debido a que la biopsia de todos los lugares afectados no está indicada en pacientes con linfoma.

Durante décadas, la TC ha sido considerada la técnica de imagen de elección para la estadificación basal de los pacientes con linfoma por su elevada

sensibilidad y especificidad. Sin embargo, hoy por hoy no podemos obviar la importancia de la imagen funcional en el estudio inicial y en el seguimiento de éstos pacientes. Vinnicombe¹⁰³, define el test idóneo para la estadificación como aquel que sea suficientemente sensible y específico, seguro, disponible y con adecuado coste-efectividad. En nuestro estudio, **la técnica combinada PET/TC** en sus dos modalidades (sin contraste y baja intensidad de corriente o con contraste y alta intensidad de corriente) es la que obtiene mayor concordancia en la estadificación de los pacientes con el estadio clínico verdadero cualquiera que sea su tipo histológico.

CONCLUSIONES

De los resultados del presente trabajo de investigación pueden extraerse las siguientes conclusiones:

1. La PET/TC es la mejor técnica por imagen para la estadificación de linfomas en nuestro estudio. Estadifica correctamente el 77,2% de los pacientes y supera en la estadificación basal a la TC y la FDG-PET realizadas por separado obteniendo la mejor concordancia con la estadificación clínica según el patrón oro.
2. El impacto en la estadificación con PET/TC no se correlaciona con el impacto clínico en el diseño del tratamiento inicial ya que supone un cambio de tratamiento inicial en el 8,3% de los pacientes.
3. La PET/TC no sustituye a la biopsia de MO en la detección de infiltración por linfoma. Sin embargo podría constituir la técnica de guía de elección para la biopsia de regiones óseas.
4. La FDG-PET detecta más del 90% de los LNHBGD y LH así como el 78% de los L. Foliculares, subtipos más frecuentes de linfoma. Asimismo, un notable porcentaje de la mayoría de subtipos, indolentes y agresivos muestran avidéz por la FDG. Con la técnica combinada PET/TC podemos detectar infiltración por linfoma de forma no invasiva en el 99-100% de los casos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Van Besien K, Cabanillas F. Clinical manifestations, staging and treatment of non-Hodgkin lymphoma. In: Hoffman R, Benz EJ, Shattil SJ eds. Hematology principles and practice. Churchill Livingstone; 2000: 1293-1339.
2. Gribben JG, Steward La Casce A. Clinical manifestations, staging and treatment of non-Hodgkin's lymphoma. In: Hoffman R, Benz EJ, Shattil SJ eds. Hematology principles and practice. Churchill Livingstone; 2005: 1397-1419.
3. Evans LS, Hancock BW. Non-Hodgkin lymphoma. Lancet 2003; 362:139-46.
4. Hicks EB, Rappaport H, Winter WI. Follicular lymphoma: a re-evaluation of its position in the scheme of malignant lymphoma, based on a survey of 253 cases. Cancer 1956; 9:792-821.
5. Stansfeld AG, Diebold J, Noel H et al. Updated Kiel classification for lymphomas. Lancet 1988; 1:292-293.
6. Non-Hodgkin's lymphoma pathologic classification project. National cancer Institute sponsored study of classifications of non-Hodgkin's lymphomas: summary and description of a Working Formulation for clinical usage. Cancer 1982; 49: 2112.
7. Harris NL, Jaffe ES, Stein H et al. A revised European-American Classification of lymphoid neoplasms: A proposal from the International Lymphoma Study Group. Blood 1994; 84(5): 1361-1392.
8. Harris NL, Jaffe ES, Diebold J et al. World Health Organization of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues: report of the Clinical Advisory Committee meeting-Airlie House, Virginia, November 1997. J Clin Oncol 1999; 17(12): 3835-3849.

9. Re D, Thomas RK, Behringer K et al. From Hodgkin disease to Hodgkin lymphoma: biologic insights and therapeutic potential. *Blood* 2005; 15: 4553-4560.
10. Thomas RK, Re D, Wolf J et al. Part I: Hodgkin's lymphoma-molecular biology of Hodgkin and Reed Sternberg cells. *Lancet Oncol* 2004; 5:11-18.
11. Dalla Favera R, Gaidano G. Molecular biology of lymphomas. In: DeVita VTJ, Hellman S, Rosenberg SA, eds. *Cancer: principles and practice of oncology*. Philadelphia: Lippincott Williams, and Wilkins; 2001: 2215-2235.
12. Anonymous. A clinical evaluation of the International Lymphoma Study Group classification of non-Hodgkin's lymphoma. *Blood* 1997; 89:3909-3918.
13. Foucar K, McKenna RW, Frizzera G et al. Bone marrow and blood involvement by lymphoma in relationship to the Lukes-Collins classification. *Cancer* 1982; 49: 888-897.
14. Tomita N, Kodama F, Sakai R et al. Predictive factors for central nervous system involvement in non-Hodgkin's lymphoma: significance of very high serum LDH concentrations. *Leuk Lymphoma* 2000; 38: 335-343.
15. Carbone PP, Kaplan HS, Mushoff K et al. Report of the committee on Hodgkin's Disease Staging Classification. *Cancer Res* 1971; 31: 1860-1861.
16. Lister TA, Crowther D, Sutcliffe SB et al. Report of a Committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Cotswolds meeting. *J Clin Oncol* 1989; 7: 1630-1636.
17. Conlan MG, Bast M, Armitage JO et al. Bone marrow involvement by non-Hodgkin's lymphoma: the clinical significance of morphologic discordance between the lymph node and bone marrow. Nebraska Lymphoma Study Group. *J Clin Oncol* 1990; 8: 1163-1172.

18. International Non-Hodgkin's lymphoma Prognostic factors Project: A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1993; 329: 987-994.
19. Solal-Céligny P, Roy P, Colombat P et al. Follicular lymphoma international prognostic index. *Blood* 2004; 104: 1258-1265.
20. Carde P, Burger JM, Henry-Amar M. Clinical stages I and II Hodgkin's disease: a specifically tailored therapy according to prognostic factors. *J Clin Oncol* 1988; 6: 239-252.
21. Hasenclever D, Diehl V. A prognostic score for advanced Hodgkin's disease. International Prognostic Factors Project on advanced Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 1998; 339: 1506-1514.
22. Bastion Y, Berger F, Bryon PA et al. Follicular lymphomas: assessment of prognostic factors in 127 patients followed for 10 years. *Ann Oncol* 1991; Suppl 2: 123-129.
23. López-Guillermo A, Cabanillas F, McLaughlin P et al. The clinical significance of molecular response in indolent follicular lymphomas. *Blood* 1998; 91: 2955-2960.
24. Sweetenham JW, Pearce R, Taghipour G et al. Adult Burkitt's and Burkitt-like non-Hodgkin's lymphoma: outcome for patients treated with high-dose therapy and autologous stem-cell transplantation in first remission or at relapse. Results from the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *J Clin Oncol* 1996; 14: 2465-2472.
25. Miller TP, LeBlanc M, Spier C et al. CHOP alone compared to CHOP plus radiotherapy for early stage aggressive non-Hodgkin's lymphomas. Update of the SWOG randomized trial. *Blood* 2001; 98: A3024.

26. Brepoels L, Stroobants S, De Wever W et al. Aggressive and indolent non-Hodgkin's lymphoma: response assessment by integrated international workshop criteria. *Leuk Lymphoma* 2007; 48: 1522-1530.
27. Sieber M, Franklin J, Tesch H et al. Two cycles ABVD plus extended field radiotherapy is superior to radiotherapy alone in early stage Hodgkin's disease: results of the German Hodgkin's lymphoma study group (GHSG) trial HD7. *Blood* 2002; 100: A341.
28. Juweid ME. Utility of positron emission tomography (PET) scanning in managing patients with Hodgkin Lymphoma. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2006; 259-65. 510-511.
29. Gdeedo A, Van Schil P, Corthouts B et al. Prospective evaluation of computed tomography and mediastinoscopy in mediastinal lymph node staging. *Eur Respir J* 1997; 10: 1547-1551.
30. La Fougère C, Hundt W, Bröckel N et al. Value of PET/CT versus PET and CT performed as separate investigations in patients with Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2006; 33: 1417-1425.
31. Kwee TC, Kwee RM, Nievelstein RAJ. Imaging in staging of malignant lymphoma: a systematic review. *Blood* 2008; 111: 504-516.
32. Juweid ME, Cheson BD. Positron-Emission Tomography and assessment of Cancer Therapy. *N Engl J Med* 2006; 354: 496-507.
33. Ha CS, Choe JG, Kong JS et al. Agreement rates among single photon emission computed tomography using gallium-67, computed axial tomography and lymphangiography for Hodgkin disease and correlation of image findings with clinical outcome. *Cancer* 2000; 89: 1371-1379.
34. Bar-Shalom R, Mor M, Yefremov N et al. The value of Ga-67 scintigraphy and F-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography in staging and

- monitoring the response of lymphoma to treatment. *Sem Nucl Med* 2001; 3: 177-190.
35. Phelps ME. PET: The merging biology and imaging into molecular imaging. *J Nucl Med* 2000; 41: 661-681.
36. Rohren EM, Turkington TG, Coleman RE. Clinical applications of PET in oncology. *Radiology* 2004; 231: 305-332.
37. Paul R. Comparison of fluorine-18-2-fluorodeoxyglucose and gallium-67 citrate imaging for detection of lymphoma. *J Nucl Med* 1987; 28: 288-292.
38. Moog F, Bangerter M, Diederichs CG et al. Lymphoma: role of whole-body-2-deoxy-2-[F-18]fluoro-D-glucose (FDG) PET in nodal staging. *Radiology* 1997; 203: 795-800.
39. Bangerter M, Moog F, Buchmann I et al. Whole-body-2-[¹⁸F]-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography (FDG-PET) for accurate staging of Hodgkin's disease. *Ann Oncol* 1998; 9: 1117-1122.
40. Tatsumi M, Kitayama H, Sugahara H et al. Whole-body hybrid PET with ¹⁸F-FDG in the staging of non-Hodgkin's lymphoma. *J Nucl Med* 2001; 42: 601-608.
41. Buchman I, Reinhardt M, Elsner K et al. 2-(fluorine-18) fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography in the detection and staging of malignant lymphoma. *Cancer* 2001; 91: 889-899.
42. Stumpe KDM, Urbinelli M, Steinert HC et al. Whole-body positron emission tomography using fluorodeoxyglucose for staging of lymphoma: effectiveness and comparison with computed tomography. *Eur J Nucl Med* 1998; 25: 721-728.
43. Jerusalem G, Beguin Y, Fassotte MF et al. Whole-body positron emission tomography using 18-F fluorodeoxyglucose compared to Standard procedures for staging patients with Hodgkin's disease. *Haematologica* 2001; 86: 266-273.

44. Weibrauch MR, Re D, Bischoff S et al. Whole-body positron emission tomography using 18F-fluorodeoxyglucose for initial staging of patients with Hodgkin's disease. *Ann Hematol* 2002; 81: 20-25.
45. Naumann R, Beuthien-Baumann B, Reiss A et al. Substantial impact of FDG PET imaging on the therapy decision in patients with early-stage Hodgkin's lymphoma. *Br J Cancer* 2004; 90: 620-625.
46. Partridge S, Timothy A, O'Doherty MJ et al. 2-Fluorine-18-2-deoxy-D glucose positron emission tomography in the pre-treatment staging of Hodgkin's disease: influence on patient management in a single institution. *Ann Oncol* 2000; 11:1273-1279.
47. Kostakoglu L, Leonard JP, Kuji I et al. Comparison of fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography and Ga-67 scintigraphy in evaluation of lymphoma. *Cancer* 2002; 94: 879-888.
48. Wirth A, Seymour JF, Hicks RJ et al. Fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography, gallium-67 scintigraphy, and conventional staging for Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma. *Am J Med* 2002; 112: 262-268.
49. Friedberg J, Chengazi V. PET scans in the staging of lymphoma: current status. *The oncologist* 2003; 8: 438-447.
50. Moog F, Bangerter M, Kotzerke J et al. 18-F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography as a new approach to detect lymphomatous bone marrow. *J Clin Oncol* 1998; 16: 603-609.
51. Pakos EE, Fotopoulos AK, Iodannidis JP. 18-F-FDG-PET for evaluation of bone marrow infiltration in staging of lymphoma: a meta-analysis. *J Nucl Med* 2005; 46: 958-63.
52. Seam P, Juweid ME, Cheson BD. The role of FDG-PET scans in patients with lymphoma. *Blood* 2007; 110: 3507-3516.

53. Elstrom R, Guang L, Baker G et al. Utility of FDG-PET scanning in lymphoma by WHO classification. *Blood* 2003; 101: 3875-3876.
54. Juweid ME, Stroobants S, Hoekstra OS et al. Use of positron emission tomography for response assessment of lymphoma: consensus of the Imaging Subcommittee of International Harmonization Project in Lymphoma. *J Clin Oncol* 2007; 25: 571-578.
55. Juweid ME. Peripheral T-cell lymphomas: variably or routinely fluorodeoxyglucose-avid? *Leuk Lymphoma* 2007; 48: 1465-1467.
56. Juweid ME, Cheson BD. Role of positron emission tomography in lymphoma. *J Clin Oncol* 2005; 23: 4577-4580.
57. Römer W, Hanauske AR, Ziegler S. Positron emission tomography in non-Hodgkin's lymphoma: assessment of chemotherapy with fluorodeoxyglucose. *Blood* 1998; 91: 4464-4471.
58. Mikhaeel NG, Timothy AR, O'Doherty MJ et al. 18-FDG-PET as a prognostic indicator in the treatment of aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma-comparison with CT. *Leuk Lymphoma* 2000; 39: 543-553.
59. Kostakoglu L, Coleman M, Leonard JP et al. PET predicts prognosis after 1 cycle of chemotherapy in aggressive lymphoma and Hodgkin's disease. *J Nucl Med* 2002; 43: 1018-1027.
60. Spaepen K, Stroobants S, Dupont P et al. Early restaging positron emission tomography with (18)F-fluorodeoxyglucose predicts outcome in patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol* 2002; 13:1356-1363.
61. Zijlstra JM, Hoekstra OS, Raijmakers et al. ¹⁸F-FDG positron emission tomography versus ⁶⁷Ga scintigraphy as prognostic test during chemotherapy for non-Hodgkin's lymphoma. *Br J Haematol* 2003; 123: 454-462.

62. Hutchings M, Loft A, Hansen M et al. FDG-PET after two cycles of chemotherapy predicts treatment failure and progression-free survival in Hodgkin lymphoma. *Blood* 2006; 107:52-59.
63. Hueltenschmidt B, Sautter-Bihl ML, Lang O et al. Whole body positron emission tomography in the treatment of Hodgkin's disease. *Cancer* 2001; 91: 302-310.
64. Spaepen K, Stroobants S, Dupont P et al. Can positron emission tomography with [^{18}F]-fluorodeoxyglucose after first-line treatment distinguish Hodgkin's disease patients who need additional therapy from others in whom additional therapy would mean avoidable toxicity? *Br J Haematol* 2001; 115: 272-278.
65. Naumann R, Vaic A, Beuthien-Baumann B et al. Prognostic value of positron emission tomography in the evaluation of post-treatment residual mass in patients with Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma. *Br J Haematol* 2001; 115: 793-800.
66. Weihrauch MR, Re D, Scheidhauer K et al. Thoracic positron emission tomography using ^{18}F -fluorodeoxyglucose for the evaluation of residual mediastinal Hodgkin disease. *Blood* 2001; 98: 2930-2934.
67. de Wit M, Bohuslavizki KH, Buchert R et al. ^{18}F FDG-PET following treatment as valid predictor for disease-free survival in Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol* 2001; 12:29-37.
68. Guay C, Lépine M, Verreault J et al. Prognostic value of PET using ^{18}F -FDG in Hodgkin's disease for post treatment evaluation. *J Nucl Med* 2003; 44: 1225-1231.
69. Jerusalem G, Beguin Y, Fassotte MF et al. Whole-body positron emission tomography using ^{18}F -fluorodeoxyglucose for post treatment evaluation in Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma has higher diagnostic and prognostic value than classical computed tomography scan imaging. *Blood* 1999; 94 (2): 429-433.

70. Zijlstra JM, Lindauer-van der Werf G, Hoekstra OS et al. ^{18}F -fluorodeoxyglucose positron emission tomography for post-treatment evaluation of malignant lymphoma: a systematic review. *Haematologica* 2006; 91: 522-529.
71. Beyer T, Townsend DW, Brun T et al. A combined PET/CT scanner for clinical oncology. *J Nucl Med* 2000; 41: 1369-1379.
72. Townsend DW. A combined PET/CT scanner: the choices. *J Nucl Med* 2001; 42:533-534.
73. Townsend DW, Beyer T. A combined PET/CT scanner: the path to true image fusion. *Br J Radiol* 2002; 75:S24-S30.
74. Alessio AM, Kinahan PE, Cheng PM et al. PET/CT scanner instrumentation, challenges and solutions. *Radiol Clin N Am* 2004; 42: 1017-1032.
75. Von Schulthess GK, Steinert HC, Hany TF. Integrated PET/CT: current applications and future directions. *Radiology* 2006; 238: 405-422.
76. Freudenberg LS, Antoch G, Schütt P et al. FDG-PET/CT in restaging of patients with lymphoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004; 31: 325-329.
77. Schaefer NG, Hany TF, Taverna C et al. Non-Hodgkin Lymphoma and Hodgkin disease: co registered FDG-PET and CT at staging and restaging. Do we need contrast enhanced CT? *Radiology* 2004; 232: 823-829.
78. Raanani P, Shasha Y, Perry C et al. Is CT scan still necessary for staging in Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma patients in the PET/CT era?. *Ann Oncol* 2006; 17: 117-122.
79. Rhodes MM, Delbeke D, Whitlock JA et al. Utility of FDG-PET/CT in follow-up of children treated for Hodgkin and non Hodgkin lymphoma. *J Pediatr Hematol Oncol* 2006; 28: 300-306.

80. Schaefer NG, Taverna C, Strobel K et al. Hodgkin disease: diagnostic value of FDG PET/CT after first-line therapy. Is biopsy of FDG-avid lesions still needed? *Radiology* 2007; 244: 257-262.
81. Weber WA. Use of PET for monitoring cancer therapy and for predicting outcome. *J Nucl Med* 2005; 46:983-995.
82. Segall GM. FDG PET imaging in patients with lymphoma: a clinical perspective. *J Nucl Med* 2001; 42 (4): 609-610.
83. Römer W, Schwaiger M. Positron emission tomography in diagnosis and therapy monitoring of patients with lymphoma. *Clin Positron Imaging* 1998; 1: 101-110.
84. Hoh CK, Glaspy J, Rosen P et al. Whole-body FDG-PET imaging for staging of Hodgkin's disease and lymphoma. *J Nucl Med* 1997; 38: 343-348.
85. Hany TF, Steinert HC, Goerres GW et al. PET diagnostic accuracy: improvement with in-line PET-CT system: initial results. *Radiology* 2002; 225: 575-581.
86. Weihrauch MR, Re D, Bischoff S et al. Whole-body positron emission tomography using 18F-fluorodeoxyglucose for initial staging of patients with Hodgkin's disease. *Ann Hematol* 2002; 81: 20-25.
87. Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol* 2007; 25: 579-586.
88. Cheson BD, Hornig SJ, Coiffier B et al. Report of an international workshop to standardize response criteria for non-Hodgkin's lymphomas. *J Clin Oncol* 1999; 17: 1244-1253.
89. Cohen J. A coefficient of agreement for nominal scales. *Educ Psychol Meas* 1960; 20: 37-46.
90. Fleiss JL. The design and analysis of clinical experiments; New York: Wiley; 1986.

91. Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics* 1977; 33: 159-174.
92. Bland JM, Altman DG. Survival probabilities. The Kaplan-Meier method. *BMJ* 1998; 317:572.
93. Bland JM, Altman DG. The logrank test. *BMJ* 2004; 328: 1073.
94. Warburg O, Dickens F. The metabolism of tumors. London: Constable press 1930.
95. Hanahan D, Weinberg RA. The Hallmarks of cancer. *Cell* 2000; 100: 57-70.
96. Garber K. Energy deregulation: licensing tumors to grow. *Science* 2006; 312: 1158-1159.
97. Gatenby RA, Gillies RJ. Glycolysis in cancer: a potential target for therapy. *Int J Biochem Cell Biol* 2007; 39:1358-1366.
98. Kelloff GJ, Hoffman JM, Johnson B et al. Progress and promise of FDG-PET Imaging for cancer patient Management and oncologic drug development. *Clin Cancer Res* 2005; 11: 2785-2808.
99. Kim JW, Dang CV. Cancer's molecular sweet tooth and the Warburg effect. *Cancer Res* 2006; 66: 8927-8930.
100. Jerusalem G, Beguin Y, Najjar F et al. Positron emission tomography (PET) with 18F-fluorodeoxyglucose (18-FDG) for the staging of low grade non-Hodgkin's lymphoma (NHL). *Ann Oncol* . 2001; 12: 825-830.
101. Brink I, Reinhardt MJ, Hoegerle S et al. Increased metabolic activity in the thymus gland studied with 18F-FDG PET: age dependency and frequency after chemotherapy. *J Nucl Med* 2001; 42: 591-595.
102. Kaplan L. Fluorine-18 Fluorodeoxyglucose positron emission tomography for lymphoma: incorporating new technology into clinical care. *Am J Med* 2002; 112: 320-321.

103. Vinnicombe SJ, Reznick RH. Computerized tomography in the staging of Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003; 30(suppl 1): S42-S55.
104. Moog F, Bangerter M, Diederichs CG et al. Extranodal malignant lymphoma: detection with FDG PET versus CT. *Radiology* 1998; 206: 475-481.
105. Rigacci L, Castagnoli A, Dini C et al. 18 FDG-positron emission tomography in post treatment evaluation of residual mass in Hodgkin's lymphoma: long term results. *Oncol Rep* 2005; 14: 1209-1214.
106. Sam JW, Levine MS, Farner MC et al. Detection of small bowel involvement by mantle cell lymphoma on F-18 FDG emission tomography. *Clin Nucl Med* 2002; 27: 330-333.
107. Isasi CR, Lu P, Blafox MD. A metaanalysis of ¹⁸F-2-deoxy-2-fluoro-D-glucose positron emission tomography in the staging and restaging of patients with lymphoma. *Cancer* 2005; 104: 1066-1074
108. Burton C, Ell P, Linch D. The role of PET imaging in lymphoma. *Br J Haematology* 2004; 126: 772-784.
109. Gundlapalli S, Ojha B, Mountz JM. Granulocyte colony-stimulating factor confounding F-18 FDG uptake in outpatient positron emission tomographic facilities for patients receiving ongoing treatment of lymphoma. *Clin Nucl Med* 2002; 140-141.
110. Elstrom RL, Leonard JP, Coleman M et al. Combined PET and low-dose noncontrast CT scanning obviates the need for additional diagnostic contrast-enhanced CT scans in patients undergoing staging of restaging for lymphoma. *Ann Oncol* 2008 (Epub).
111. Blodgett TM, Meltzer CC, Townsend DW. PET/CT: form and function. *Radiology* 2007; 242: 360-385.

112. Gollub MJ, Hong R, Sarasohn DM et al. Limitations of CT during PET/CT. *J Nucl Med* 2007; 48: 1583-1591.
113. Schaefer NG, Strobel K, Taverna C et al. Bone involvement in patients with lymphoma: the role of FDG-PET/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007; 34: 60-67.
114. Even-Sapir E. PET/TC in malignant bone disease. *Semin Musculoskelet Radiol* 2007; 11: 312-321.
115. Pelosi E, Penna D, Deandreis D et al. DG-PET in the detection of bone marrow disease in Hodgkin's disease and aggressive non-Hodgkin's lymphoma and its impact on clinical management. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2008; 52:9-16.
116. Fallanca F, Giovanchinni G, Ponzoni M et al. Cervical thymic hyperplasia after chemotherapy in an adult patient with Hodgkin lymphoma: a potential cause of false-positivity on [18F]FDG PET/CT scanning. *Br J Haematol* 2008; 140: 477.
117. Kumar R, Maillard I, Schuster SJ et al. Utility of fluorodeoxyglucose-PET imaging in the management of patients with Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphomas. *Radiol Clin North Am* 2004; 42: 1083-1100.
118. Bodet-Milin C, Kraeber-Bodéré F, Moreau P et al. Investigation of FDG-PET/CT Imaging to guide biopsies in the detection of histological transformation of indolent lymphoma. *Haematologica* 2008; 93: 471-472.
119. Hutchings M, Specht L. PET/CT in the Management of hematological malignancies. *Eur J Haematol* 2008; 80: 369-380.